



Rebeca García Fandiño

Tese de doutoramento

**REACCIONES DE FORMACIÓN DE SISTEMAS
POLICÍCLICOS:**

- I. Síntesis de taxoesteroides mediante metátesis de
dieninos**
- II. Estudios teóricos de reacciones de ciclación de
metátesis y reacciones de
cicloadición [3+2] catalizadas por Pd**

Departamento de Química Orgánica
Facultade de Química

Santiago de Compostela
2006

D. LUIS CASTEDO EXPOSITO CATEDRATICO DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y DON JUAN RAMÓN GRANJA GUILLÁN, PROFESOR DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CERTIFICAN: Que la memoria adjunta, titulada "REACCIONES DE FORMACIÓN DE SISTEMAS POLICÍCLICOS: I. Síntesis de taxoesteroides mediante metátesis de dieninos. II. Estudios teóricos de reacciones de ciclación de metátesis y reacciones de cicloadición [3+2] catalizadas por Pd" que para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas presenta Dña. Rebeca García Fandiño, ha sido realizada bajo nuestra dirección, en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica.

Considerando que constituye trabajo de Tesis, autorizamos su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste, expedimos el presente certificado en Santiago de Compostela a 17 de abril de 2006.

Fdo.: Luis Castedo Expósito

Fdo.: Juan R. Granja Guillán

Fdo.: Rebeca García Fandiño

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a los directores de esta memoria, Juan Granja Guillán, y Luis Castedo Expósito, por su enorme ayuda y su apoyo a lo largo de todos estos años, especialmente por la motivación y los ánimos que me han transmitido en los momentos más duros. Muchísimas gracias a los dos.

A Diego Cárdenas, profesor titular de la Universidad Autónoma de Madrid, codirector de esta tesis, quien me ha introducido en el mundo de la química computacional, por su paciencia, su gran ayuda y su hospitalidad.

También me gustaría agradecer a J. Luis Mascareñas, por supervisar parte de este trabajo, haber confiado en mí y haberme dado la oportunidad de adentrarme en el mundo del Pd.

A la doctora Eva Codesido quien además de haber sentado las bases de una parte de este trabajo, me ha prestado mucha ayuda en sus inicios.

A mis compañeros de laboratorio: mis compañeros de grupo, Rober, mi querido *tridente*, Manuel, M. José, Eduardo, César y Chus. A Moisés, Cris, Ceci, Bea, Olalla, las dos Veros, Juan B., Emilio, Eugenio, Fernando, María, Conchi, Alex, Montse, Ana...A toda la gente del Consejo y del Departamento, en la Facultad.

Al Prof. Gernot Frenking, con quien he realizado una estancia corta en la Universidad de Marburg (Alemania), por su ayuda, y su gran hospitalidad. A toda la gente que conocí allí, en especial a Reuti, Katty, Ralph, Felipe, Isra, Raquel y Melisa por haberme enseñado tantas cosas y haberme hecho sentir como en casa. *Danke schön!*

A mis amigos quimicósmicos de Santiago, compañeros de batallas, que han endulzado la parte amarga de todos estos años: Sonia, Carlos, Marta, Juan, Dolo, Pablo, Pedro, Diego, Vero, Pintor,... De los que no son químicos, en especial a Dolores, de Sancí, por tantos años compartidos. A todos ellos, gracias por haber estado siempre ahí, y por vuestra amistad.

A la gente de la Escuela de Química Organometálica de Mallorca, en especial a Manolo y Otilia. A las chicas del grupo de Echevarren en la Autónoma, por hacerme los días más agradables en Madrid. A Saulo, por su ayuda con los cálculos de nanotubos. A Ramón y Mencha, por su ayuda en el RMN. A Minia, por refrescarme los días más calurosos.

A mi familia. A mis padres, por apoyarme siempre, darme fuerzas y animarme a seguir adelante. A Marce y Fran. A mi abuela, con cuya fuerza se podrían escribir 7 tesis como ésta. A Pucho y Marcelina. A Tito y Angélica. A Pepe, Josi y Roi. Gracias a todos.

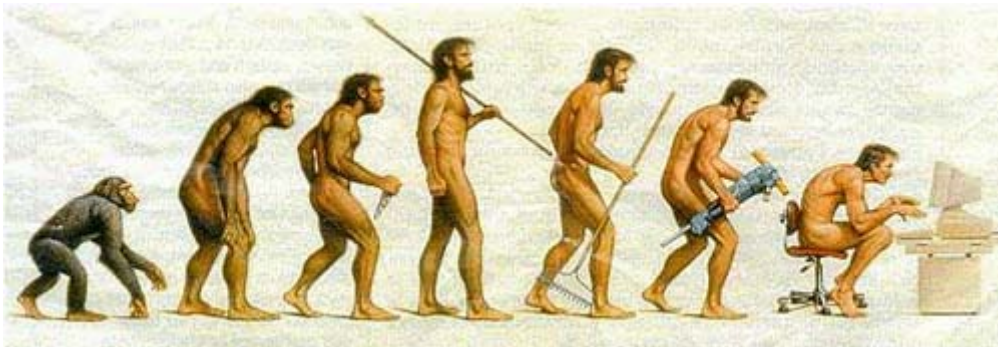
A Vicente, porque todas las páginas de esta memoria serían pocas para agradecerle su apoyo y su cariño durante todos estos años. Por ser el mejor compañero en este camino, y hacer que cada día merezca la pena.

A toda la gente de la que me olvido, que es mucha, porque no es fácil resumir en una carilla toda la ayuda que he recibido durante este tiempo.

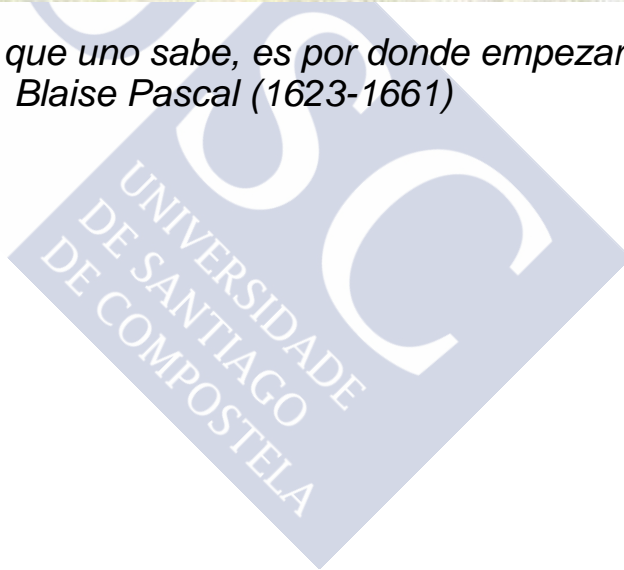
Por último quisiera agradecer al CESGA, por el soporte computacional, a la Xunta de Galicia por la financiación de este trabajo con el proyecto PGIDT99PXI20904B, y al Ministerio de Educación y Ciencia con los proyectos SAF2001-3120 y SAF2004-01044, así como por las becas de la Xunta de Galicia, Fundación Gil Dávila y Ministerio de Educación y Ciencia (FPI) de las que he disfrutado durante el desarrollo de la tesis.



*A mis padres
A Vicente*



"Lo último que uno sabe, es por donde empezar"
Blaise Pascal (1623-1661)



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

δ	desplazamiento químico expresado en ppm relativo al TMS	min	minuto
$^{\circ}\text{C}$	grado centígrado	mL	mililitro
ΔE	Energía electrónica (respecto referencia)	mM	milimolar
ΔH	Entalpía (respecto referencia)	mmol	milimol
ΔG	Energía libre de Gibbs (respecto referencia)	Ms	mesilo
Ac	acetilo	m/z	relación entre masa y carga
atm	atmósfera	NOE	Efecto nuclear Overhauser
Bz	benzoilo	Pág.	página
Cat	catalítico	Ph	fenilo
ccf	cromatografía en capa fina	PCC	clorocromato de piridinio
CM	cross metathesis	PDC	dicromato de piridinio
COSY	espectroscopía de correlación 2D	p. ej.	por ejemplo
	protón protón	p.f.	punto de fusión
Cy	ciclohexilo	ppm	partes por millón
D	deuterio	q	cuartete
dd	doble doblete	RCM	ring closing metathesis
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad	Rdto	rendimiento
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina	Rf	factor de retención
DMF	dimetilformamida	RMN	resonancia magnética nuclear
dt	doble triplete	ROM	ring opening metathesis
EM	espectrometría de masas	ROMP	ring opening metathesis polymerization
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución	s	singlete
	equivalente	sat.	Disolución saturada
ET	Estado de transición	SP	Single Point
FTBA	fluoruro de tetrabutil amonio	t	triplete
g	gramo	T ^a	temperatura
h	hora	t.a.	temperatura ambiente
HMBC	espectroscopía de correlación 2D	TBS	tert-butildimetilsililo
	protón –carbono a larga distancia	^t Bu	tert-butilo
Hz	hertzio	TMM	trimetilenmetano
ⁱ Pr	isopropil	THF	tetrahidrofurano
IQ	ionización química	TMS	trimetilsililo
IR	Espectroscopia de infrarrojo	Vol.	volumen
IRC	Coordenada intrínseca de reacción	ZPE	Energía en el punto cero
J	constante de acoplamiento		
kcal	kilocaloría		
LDA	diisopropilamiduro de litio		
M	molar		
m	multiplete		
Mat. Compl.	material complementario		
Mes	mesitilo		
mg	miligramo		
MHz	megahertzio		

ÍNDICE

Introducción	5
Capítulo I: Síntesis de Taxoesteroides mediante metátesis de dieninos	9
1. El Taxol	12
1.1. El Taxol, mecanismo de acción y análogos	12
1.2. Fuentes del Taxol	14
1.2.1. El cultivo celular	15
1.2.2. La semisíntesis	15
1.2.3. La síntesis total	16
2. La reacción de metátesis	19
2.1. Metátesis de olefinas	19
2.1.1. Catalizadores más utilizados	21
2.1.2. Mecanismo	23
2.1.3. Formación de anillos	26
2.2. Metátesis de eninos	28
2.3. Metátesis de dieninos	30
3. Objetivos	32
4. Planteamiento sintético	34
5. Estudio sintético. Resultados y discusión	35
5.1. Síntesis del sistema dienínico sencillo 20 . Resultados	35
5.2. Síntesis del dienino 21a , que posee el sistema de anillos esteroidal. Resultados	39
5.3. Influencia de la disustitución en el alqueno. Síntesis del dienino 21b . Resultados	43
5.3.1. Preparación del agente alquilante 28b	44
5.3.2. Obtención del dienino 21b . Reacción de metátesis	46
5.4. Estudios sobre la influencia del tamaño del sustituyente en derivados monosustituidos. Síntesis racémica de los dieninos 21c y 21d . Resultados	48
5.4.1. Preparación de los agentes alquilantes 28c y 28d	48
5.4.2. Obtención de los dieninos 21c y 21d	50
5.4.3. Resultados de la reacción de metátesis con el dienino 21c	51
5.4.4. Resultados de la reacción de metátesis con el dienino 21d	52
5.5. Síntesis enantioselectiva de los dieninos 21c y 21d . Determinación de la estereoquímica	53
6. Conclusiones	56

Capítulo II: Estudios teóricos de la metátesis de dieninos intermolecular	59
1. Introducción	62
2. Metodología computacional	64
3. Metátesis con el catalizador de Grubbs de primera generación	64
3.1. Estudio con alquenos y alquinos no sustituidos	65
3.1.1. Metátesis con eteno. Mecanismo disociativo y asociativo	65
3.1.2. Metátesis con etino. Mecanismo discociativo (coordinación <i>cis/trans</i>) y asociativo	69
3.2. Estudio con alquenos y alquinos monosustituidos	76
3.2.1. Metátesis con propeno. Mecanismo disociativo	76
3.2.2. Metátesis con propino. Mecanismo disociativo y asociativo	77
3.2.3. Metátesis con 3-metil-1-buteno. Mecanismo disociativo	83
3.2.4. Metátesis con 3-metil-1-butino. Mecanismo discociativo y asociativo	84
3.3. Estudio con alquenos y alquinos disustituidos	89
3.3.1. Metátesis con el 2-buteno y con 4-metil-2-penteno. Mecanismo disociativo	89
3.3.2. Metátesis con 2-butino. Mecanismo discociativo y asociativo	90
3.4. Conclusiones para el catalizador de Grubbs de primera generación	93
4. Metátesis con el catalizador de Grubbs de segunda generación	96
4.1. Estudio con alquenos y alquinos no sustituidos	97
4.1.1. Metátesis con eteno. Mecanismo disociativo	97
4.1.2. Metátesis con etino. Mecanismo discociativo y asociativo	98
4.2. Estudio con alquenos mono y disustituidos: Propeno, 3-metil-1-buteno, 2-buteno, y 4-metil-2-penteno. Mecanismo disociativo	101
4.3. Estudio con alquinos monosustituidos	104
4.3.1. Metátesis con propino. Mecanismo disociativo y asociativo	104
4.3.2. Metátesis con 3-metil-1-butino. Mecanismo discociativo y asociativo	108
4.4. Estudio con alquinos disustituidos. Metátesis con 2-butino. Mecanismo disociativo	113
4.5. Conclusiones para el catalizador de Grubbs de segunda generación	115
5. Conclusiones generales	117

Capítulo III: Estudios teóricos de reacciones de cicloadición [3+2] de derivados ciclopropánicos con alquenos y alquinos 119

1. Introducción	123
1.1. Utilización de sistemas ciclopropánicos en reacciones de cicloadición [3+2]	123
1.2. Ciclaciones intramoleculares con sistemas metilidenciclopropánicos	128
1.2.1. Cicloadición con alquinos	128
1.2.2. Cicloadición con alquenos	128
1.3. Estudios mecanísticos sobre las cicloadiciones [3+2] de metilenciclopropanos catalizadas por metales de transición	130
1.3.1. Propuestas mecanísticas en base a resultados experimentales	130
1.3.2. Estudios teóricos. Precedentes	132
2. Cicloadiciones intramoleculares de sistemas alquilidenciclopropánicos catalizadas por Pd	134
2.1. Reacción con alquinos. Resultados experimentales	134
2.2. Reacción con alquenos. Resultados experimentales.	136
3. Objetivos	138
4. Metodología computacional	139
5. Estudio teórico del mecanismo de la cicloadición [3+2] de sistemas alquilidenciclopropánicos con alquinos catalizada por Pd	140
5.1. Mecanismo con coordinación simultánea de ambas unidades insaturadas al Pd	141
5.2. Mecanismo que implica la formación de un paladaciclobutano en la primera etapa	150
5.2.1. Sistemas que poseen un alquino terminal	152
5.2.1.1. Ruta 4: Isomerización vía TMM	153
5.2.1.2. Ruta 5: Evolución metaloénica	157
5.2.1.3. Comparación entre las Rutas 4 y 5. Isomerización <i>versus</i> metaleno. Conclusiones	159
5.2.2. Sistemas que poseen un grupo TMS en el alquino	162
5.2.2.1. Ruta 4: Isomerización vía TMM	163
5.2.2.2. Ruta 5: Evolución metaloénica	164
5.2.2.3. Comparación entre las Rutas 4 y 5. Isomerización <i>versus</i> metaleno. Conclusiones	165
5.2.3. Sistemas que poseen un grupo éster en el alquino	168
5.2.3.1. Ruta 4: Isomerización vía TMM	168
5.2.3.2. Ruta 5: Evolución metaloénica	170
5.2.3.3. Ruta 6: Ciclación tipo Michael	172

5.2.3.4. Comparación entre las Rutas 5 y 6 . Metaloenol <i>versus</i> ciclación tipo Michael	175
5.2.3.5. Comparación entre las Rutas 4 y 6 . Isomerización <i>versus</i> ciclación tipo Michael	177
5.2.3.6. Evolución del intermedio zwitteriónico. Conclusiones	179
6. Estudio teórico del mecanismo de la cicloadición [3+2] de sistemas metilidenciclopropánicos con alquinos catalizada por Pd	187
6.1. Sistemas metilidenciclopropánicos que poseen un grupo éster en alquino	188
6.2. Sistemas metilidenciclopropánicos que poseen sustituyentes en el alquino distintos a un grupo éster	193
7. Estudio teórico del mecanismo de la cicloadición [3+2] de sistemas alquilidenciclopropánicos con alquenos catalizada por Pd	197
7.1. Sistemas que poseen un éster en el alqueno, en configuración <i>cis</i>	199
7.1.1. Ruta 1 : Isomerización vía TMM	201
7.1.2. Ruta 2 : Evolución metaloénica	207
7.1.3. Ruta 3 : Ciclación tipo Michael	211
7.1.4. Comparación entre las Rutas 1, 2 y 3	214
7.1.5. Evolución de los intermedios zwitteriónicos obtenidos en la Ruta 3 Rutas 3a, 3b y 3c	218
7.2. Sistemas que poseen un éster en el alqueno, en configuración <i>trans</i>	224
7.2.1. Ruta 1 : Isomerización vía TMM	225
7.2.2. Ruta 2 : Evolución metaloénica	231
7.2.3. Ruta 3 : Ciclación tipo Michael	235
7.2.4. Comparación entre las Rutas 1, 2 y 3	236
7.3. Sistemas que poseen un alqueno terminal	241
7.3.1. Ruta 1 : Isomerización vía TMM	243
7.3.2. Ruta 2 : Evolución metaloénica	247
7.3.3. Comparación entre las Rutas 1 y 2 . Conclusiones	252
8. Estudios de disolución	257
9. Conclusiones	257
Parte experimental	259

Introducción





Los sistemas policíclicos que contienen anillos de tamaño medio están presentes en un gran número de compuestos, y constituyen el esqueleto básico de productos naturales y no naturales de gran importancia.¹ La construcción de estos sistemas continúa siendo un gran reto en la Química Orgánica Sintética. La sociedad actual, cada vez más preocupada por el medioambiente, demanda el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que además de rápidas y eficientes, sean lo menos contaminantes posible.² Una de las mejores maneras de alcanzar este objetivo requiere el empleo de métodos en los que se aumente la complejidad molecular conseguida en cada transformación sintética, al mismo tiempo que se genere la mínima cantidad de subproductos.² En este sentido, los metales de transición se convierten en candidatos ideales para su aplicación a la síntesis orgánica del siglo XXI. En primer lugar, todos los grupos funcionales orgánicos pueden coordinarse con algún metal de transición, y tras esa coordinación, muy a menudo la reactividad de dicho grupo funcional se ve increíblemente alterada. Las especies electrófilas pueden convertirse en nucleófilas y viceversa, compuestos estables pueden adquirir reactividad y compuestos altamente reactivos pueden volverse muy estables. Algunos procesos que son imposibles en condiciones normales, pueden realizarse fácilmente en presencia de metales de transición. Además, la mayoría de reacciones organometálicas son altamente específicas, pudiendo discriminar entre posiciones similares en una misma molécula, evitando así la necesidad de engorrosas secuencias de protecciones y desprotecciones en las síntesis convencionales. Otra ventaja muy importante que ofrecen los metales de transición es la posibilidad de participar en reacciones *tandem* o dominó, en las que se pueden formar varios enlaces en una única etapa, permitiendo alcanzar una gran eficiencia sintética.³ Los

¹ Para revisiones, ver: (a) Oishi, T.; Ohtsuka, Y. En *Studies in Natural Products Synthesis*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1989**, Vol. 3, pág. 73. (b) Petasis, N. A.; Patane, M. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5757. (c) Rousseau, G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2777. (d) Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 603. (e) Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 881. (f) Paquette, L. A.; Sun, L. Q.; Watson, T. J. N.; Friedrich, D.; Freeman, B. T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4908. (g) Li, C. J.; Chen, D. L.; Lu, Y. Q.; Haberman, J. X.; Mague, J. T. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2347. (h) Paquette, L. A.; Nakatani, S.; Zydowsky, T. M.; Edmonson, S. D.; Sun, L. Q.; Skerlj, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3244. (i) Rabdall, M. L.; Lo, P. C. K.; Bonitatebus, P. J.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4534. (j) Imai, A. E.; Sato, Y.; Nishida; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1217. (k) Molander, G. A.; Köllner, C. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8333. (l) Wender, P. A.; Correa, A. G.; Sato, Y.; Sun, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7815. (m) Molander, G. A.; George, K. M.; Monovich, L. G. *J. Org. Chem.* **2003**, 25, 9533. (n) Gilbertson, S. R.; de Boef, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8784. (ñ) Evans, P. A.; Robinson, J. E.; Baum, E. W.; Fazal, A. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8782. (o) Arrayal, R. G.; Lieberkind, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9026.

² (a) Sheldon, R. A. *Chemtech* **1994**, Marzo, 38. (b) Hall, N. *Science* **1994**, 266, 32. (c) Wender, P. A.; Miller, B. L. En *Organic Synthesis: Theory and Applications*; Hudlicky, T., Ed. JAI Press: Nueva York, **1993**; Vol. 2, pág. 27. (d) Bertz, S. H.; Sommer, T. J. En *Organic Synthesis: Theory and Applications*; Hudlicky, T., Ed. JAI Press: Nueva York, **1993**; Vol. 2, pág. 67.

³ (a) Ho, T. L. *Tandem Organic Reactions*; Wiley: New York, **1992**. (b) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131. (c) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115. (d) Grigg, R. *Tetrahedron Symposia-In-Print N.º. 62* **1996**, 52, 11385. (e) Ziegler, F. E. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 5, Capítulo 7.3. (f) Bunce, R. A.

mecanismos de las transformaciones en donde intervienen metales de transición son a menudo complejos y difíciles de entender. Es muy frecuente que una misma transformación presente varios caminos posibles de energía similar, y que pequeños cambios en las características de una reacción hagan que ésta tome un rumbo inesperado. Este hecho, más que un inconveniente, puede ser considerado como una gran oportunidad para el desarrollo de nuevas transformaciones químicas.⁴

Entre las reacciones catalizadas por metales que constituyen una gran herramienta sintética destacan la metátesis⁵ y las reacciones de cicloadición⁶. La conocida reacción de metátesis se ha convertido en los últimos años en una de las herramientas más poderosas de la Química Orgánica, que ha permitido que muchos procesos industriales sean mucho más eficientes. Las reacciones de cicloadición, por su parte, también transcurren con una gran economía atómica, permitiendo un control estereoquímico y en muchos casos no requieren reactivos adicionales o se pueden inducir de forma catalítica. Ambas transformaciones posibilitan un notable aumento de complejidad en un solo paso, por lo que son muy útiles en la construcción de sistemas policíclicos.

En esta memoria de tesis se describen los resultados obtenidos en la investigación de dos importantes aplicaciones de estas reacciones: la metátesis de dieninos catalizada por complejos de Ru y la cicloadición [3+2] catalizada por Pd, basada en la utilización de sistemas ciclopropánicos como componentes de tres átomos de carbono. La memoria se ha dividido en tres capítulos. En el **Capítulo I** se comentan los resultados experimentales obtenidos cuando distintos dieninos se sometieron a condiciones de metátesis con el fin de sintetizar el esqueleto policíclico del Taxol. En el **Capítulo II**, se describen los estudios computacionales, empleando métodos DFT, acerca de la reacción de metátesis de dieninos intermolecular. Por último, el **Capítulo III**, está dedicado al estudio teórico del mecanismo de la reacción de cicloadición [3+2] catalizada por Pd basada en la utilización de sistemas ciclopropánicos como componentes de tres átomos de carbono.

Tetrahedron **1995**, 51, 13103. (g) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 195. (h) Neuschütz, K.; Velker, J.; Neier, R. *Synthesis* **1998**, 227.

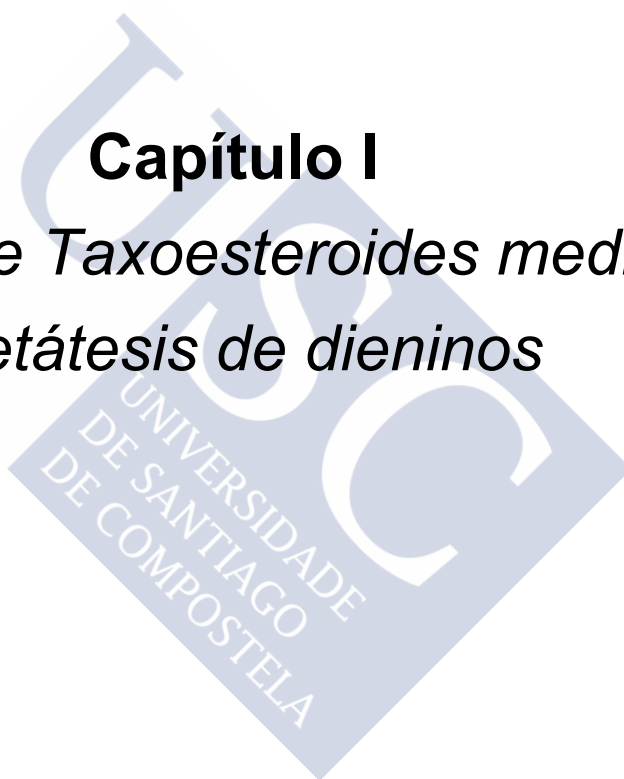
⁴ Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, Ed. University Science Books, **1999**, pág.1.

⁵ Para una revisión completa, ver: Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, Ed. John Wiley & Sons, **2003**, Vol. 1, Vol. 2 y Vol.3.

⁶ (a) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1990**. (b) Ghosez, L. En *Stereocontrolled Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Blackwell Science: Cambridge, MA, **1994**; pág. 193.

Capítulo I

Síntesis de Taxoesteroides mediante metátesis de dieninos





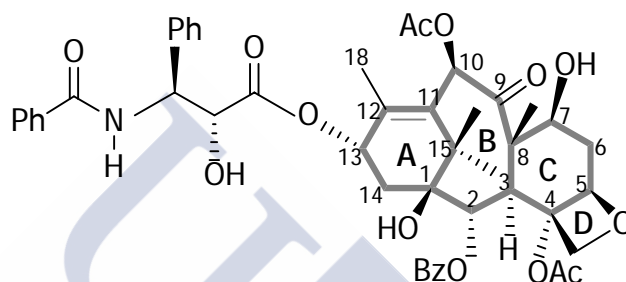
Capítulo I: Síntesis de Taxoesteroides mediante metátesis de dieninos

1. El Taxol	12
1.1. El Taxol, mecanismo de acción y análogos	12
1.2. Fuentes del Taxol	14
1.2.1. El cultivo celular	15
1.2.2. La semisíntesis	15
1.2.3. La síntesis total	16
2. La reacción de metátesis	19
2.1. Metátesis de olefinas	19
2.1.1. Catalizadores más utilizados	21
2.1.2. Mecanismo	23
2.1.3. Formación de anillos	26
2.2. Metátesis de eninos	28
2.3. Metátesis de dieninos	30
3. Objetivos	32
4. Planteamiento sintético	34
5. Estudio sintético. Resultados y discusión	35
5.1. Síntesis del sistema dienínico sencillo 20 . Resultados	35
5.2. Síntesis del dienino 21a , que posee el sistema de anillos esteroidal. Resultados	39
5.3. Influencia de la disustitución en el alqueno. Síntesis del dienino 21b . Resultados	43
5.3.1. Preparación del agente alquilante 28b	44
5.3.2. Obtención del dienino 21b . Reacción de metátesis	46
5.4. Estudios sobre la influencia del tamaño del sustituyente en derivados monosustituidos. Síntesis racémica de los dieninos 21c y 21d . Resultados	48
5.4.1. Preparación de los agentes alquilantes 28c y 28d	48
5.4.2. Obtención de los dieninos 21c y 21d	50
5.4.3. Resultados de la reacción de metátesis con el dienino 21c	51
5.4.4. Resultados de la reacción de metátesis con el dienino 21d	52
5.5. Síntesis enantioselectiva de los dieninos 21c y 21d . Determinación de la estereoquímica	53
6. Conclusiones	56

1. EL TAXOL

1.1. EL TAXOL, MECANISMO DE ACCIÓN Y ANÁLOGOS

El Taxol®⁷ o paclitaxel (nombre genérico, esquema 1) es un diterpeno polioxigenado complejo que se aisló en 1971⁸ de la corteza del *Taxus brevifolia* y que tardó unos veinte años en ser reconocido por la comunidad científica como uno de los agentes con más potencial quimioterapéutico contra algunos tipos de cáncer, principalmente el de ovario y pecho. Es miembro de una familia de sustancias naturales, los taxanos, que poseen en común los tres anillos básicos (**ABC**), diferenciándose en los diversos sustituyentes que presentan en las distintas posiciones del esqueleto carbocíclico.



Esquema 1

El mecanismo de acción implica la formación e hiperestabilización de los microtúbulos, que representan el esqueleto de la célula, y que juegan un papel muy importante en sus funciones, fundamentalmente en la división celular.⁹ En el crecimiento de una célula sana, los microtúbulos se forman cuando ésta comienza a dividirse. Una vez que la célula cesa su división, los microtúbulos se disocian. El paclitaxel impide la disociación de los microtúbulos, por lo que, en presencia del paclitaxel, las células cancerosas tienen dificultades para crecer y dividirse debido a la presencia de los microtúbulos sin disociar. También se ha publicado que el Taxol

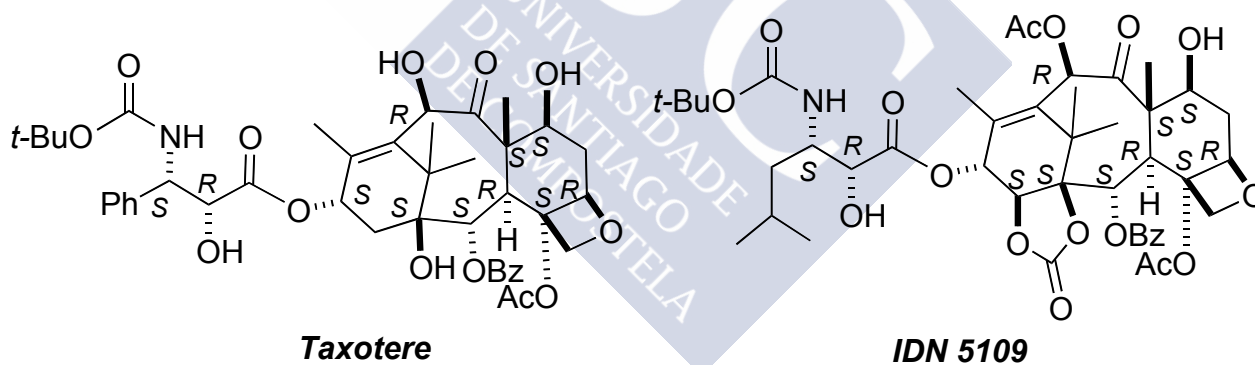
⁷ Taxol® es una marca registrada por la compañía Bristol-Myers Squibb. Su nombre genérico es paclitaxel. Usaremos también el nombre de Taxol para referirnos al compuesto químico así nombrado por Wall en la publicación original, referencia 8. Para revisiones sobre su química y farmacología, véanse: (a) Kingston, D. G. I.; Jagtap, P. G.; Yuan, H.; Samala, L. *Progress in the Chemistry of Organic Products* **2002**, *84*, 53. (b) Mekhail, T. M.; Markman, M. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2002**, *3*, 755. (c) Miller, M. L.; Ojima, I. *Chemical Record*, **2001**, 195. (d) Kingston, D. G. I. *Chem. Commun.* **2001**, 867. (e) Rowinsky, E. K.; Cazenave, L. A.; Donehower, R. C. J. *Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 1247. (f) Chabner, B. A. *Princ. Prac. Oncol.* **1991**, *5*, 1. (g) *Taxol: Science and Applications*; Suffness, M., Ed.; CRC: Boca Raton, FL, **1995** y referencias en el interior. (h) Holmes, F. A.; Kudelka, A. P.; Kavanagh, J. J.; Huber, M. H.; Ajani, J. A.; Valero, V. En *Taxane Anticancer Agents*; Georg, G. I., Chen, T. T.; Ojima, I.; Vyas, D. M., (Eds.); ACS Symposium Series 583, American Chemical Society: Washington, DC, **1995**; pág. 31. (i) Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 726. (j) Nicolaou, K. C.; Dai, W. M.; Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15. (k) Horwitz, S. B. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 136.

⁸ Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.

⁹ (a) Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B. *Nature* **1979**, *277*, 665. (b) Jimenez-Barbero, J.; Souto, A. A.; Abal, M.; Barasoain, I.; Evangelio, J. A.; Acuna, A. U.; Andreu, J. M.; Amat-Guerri, F. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1857.

induce la expresión de citoxinas, y que afecta la actividad de las quinasas, bloqueando procesos esenciales de la metástasis mediante un mecanismo aún no determinado.¹⁰

Un agente anticanceroso ideal tiene que ser selectivo hacia un determinado tejido, ya que reduciría los efectos secundarios no deseados sobre las células normales. De esta forma, son necesarios análogos con una mayor especificidad por los tejidos cancerosos, ya que ello, junto con su baja solubilidad, es uno de los inconvenientes que presenta el Taxol. Para remediar el problema de la baja solubilidad, el Taxol se suele administrar disuelto en una mezcla que incluye *cremophor*, que puede causar hipersensibilidad inmunológica. En los últimos años se han sintetizado más de 200 taxanos y estudiado su actividad anticancerosa, tanto *in vivo* como *in vitro*. En general, aquellos compuestos que presentan una mayor actividad, tienen un espectro de acción tan amplio como el del propio Taxol, por lo que no se ha podido sacar ningún patrón que permita predecir las posiciones que se pueden modificar para mejorar su actividad. Los análogos más interesantes de todos ellos son el Taxotere®^{11,7g} y el IDN 5109¹² (esquema 2). El Taxotere (docetaxel) presenta una mayor solubilidad y actividad (es aproximadamente dos veces más activo que el Taxol), mientras que el IDN 5109 (ortataxel) es el primero con una buena biodisponibilidad oral y potente actividad antitumoral.



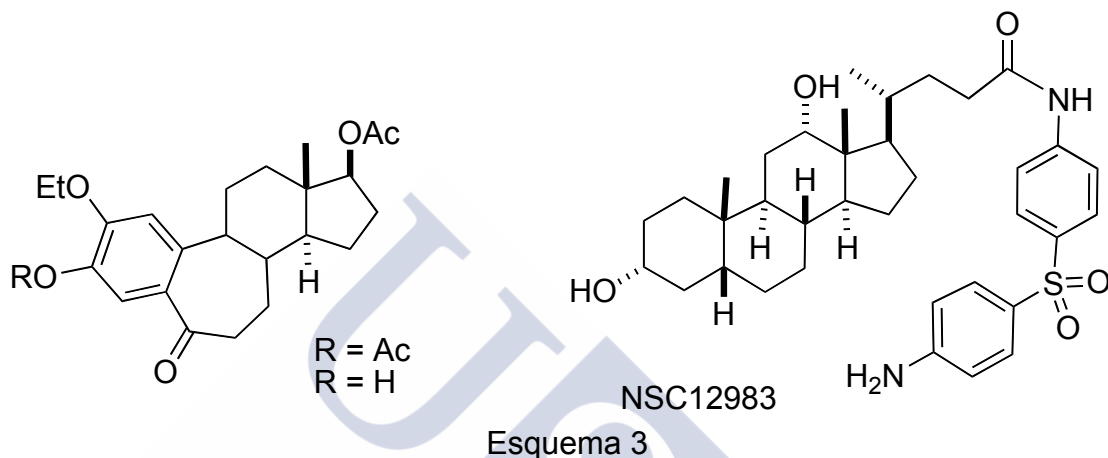
Esquema 2

¹⁰ (a) White, C. M.; Martin, B. K.; Lee, L. F.; Haskill, J. S.; Ting, J. P. *Cancer Immunol Immunother* **1998**, *46*, 104. (b) Bacuss, S. S.; Gudkov, A.V.; Lowe, M.; Lyass, L.; Yung, Y.; Komarov, A. P.; Keyomarsi, K.; Yarden, Y.; Seger, R. *Oncogene* **2001**, *20*, 147.

¹¹ (a) Guéritte-Voegelein, F.; Mangatal, L.; Guénard, D.; Potier, P.; Guilhem, J.; Cesario, M; Pascard, C. *Acta Cryst.* **1990**, *46*, 781. (b) Bissery, M. C.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Lavelle, F. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 4845. (c)

¹² Nicoletti, M. I.; Colombo, T.; Rossi, C.; Monardo, C.; Stura, S.; Zucchetti, M.; Riva, A.; Morazzoni, P.; Donati, M. B.; Bombardelli, E.; D'Incalci, M.; Giavazzi, R. *Cancer Research* **2000**, *60*, 842.

Existen otras sustancias naturales que comparten con los taxanos el mecanismo de acción, tales como las epotilonas A y B¹³, la eleuterobina¹⁴, las sarcodictinas¹⁵, etc. Recientemente, se han descubierto análogos esteroidales que se asemejan al paclitaxel en su habilidad para aumentar la estabilidad de los microtúbulos, tal como los dos análogos del 2-etoxiestradiol¹⁶ o el NSC12983¹⁷ (esquema 3), lo que confirma que este mecanismo de acción no está restringido a compuestos con estructuras taxánicas y, por tanto, la necesidad de seguir investigando en este área.¹⁸



1.2. FUENTES DEL TAXOL

Inicialmente, el Taxol se obtenía mediante una extracción bastante tediosa de la corteza del tejo del Pacífico "*Taxus brevifolia*". El tejo pertenece a la familia de las coníferas y se encuentra mayoritariamente en las regiones costeras del noroeste del Pacífico. El árbol crece lentamente y los especímenes adultos raramente sobrepasan los 12 m de alto y los 60 cm de diámetro. A causa de su lento crecimiento y de la tendencia a crecer en lugares dispersos, la densidad del tejo es bastante baja. El contenido de Taxol en la corteza es de aproximadamente 0.03%, por lo que para obtener un kilogramo de producto se requieren 10.000 kg de corteza que a su vez suponen la tala de aproximadamente 3.000 árboles. Debido a la cantidad relativamente grande de Taxol que se necesita para tratar un paciente (normalmente casi 2 g), este kilogramo es suficiente sólo para el tratamiento de 500 pacientes.

¹³ Hofle, G.; Bedorf, N.; Steinmetz, H.; Schomberg, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 1567.

¹⁴ Long, B. H.; Carboni, J. M.; Wasserman, A. J.; Cornell, L. A.; Casazza, A. M.; Jensen, P. R.; Lindel, T.; Fenical, W.; Fairchild, C. R. *Cancer Research*, **1998**, *58*, 1111.

¹⁵ Hamel, E.; Sackett, D. L.; Vorlouis, D.; Nicolaou, K. C. *Biochemistry*, **1999**, *38*, 5490.

¹⁶ Wang, Z.; Yang, D.; Mohanakrishnan, A. K.; Fanwick, P. E.; Nampoothiri, P.; Hamel, E.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2419.

¹⁷ Wu, J. H.; Batist, G.; Zamir, L.O. *Anti-Cancer Drug Design* **2001**, *16*, 129.

¹⁸ véase revisión: Jordan, M. A. *Current Med. Chem: Anti-Cancer Agents* **2002**, *2*, 1.

Otras fuentes de Taxol para la producción a gran escala son el cultivo celular, la semisíntesis y la síntesis total.

1.2.1. El cultivo celular^{19,7g}

La producción de taxanos mediante cultivo celular es una tecnología prometedora, que podría proporcionar cantidades suficientes de los mismos para su uso terapéutico. Además de tratarse de una fuente renovable, presenta la ventaja de que el producto de secreción mayoritario de las células es el producto deseado, lo que facilita el proceso de purificación. De todas formas, requerirá un gran desarrollo antes de que pueda usarse a gran escala para la producción a niveles industriales.

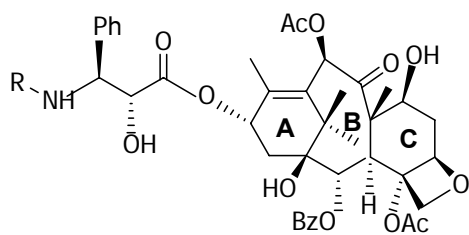
1.2.2. La semisíntesis^{20,7g}

La forma más apropiada de acceder, tanto al Taxol como a sus análogos, es a través de la síntesis parcial, mediante la modificación de los derivados naturales más abundantes, como la Baccatina III y la 10-deacetilbaccatina III (10-DAB) (esquema 4). La principal semisíntesis del Taxol la desarrolló el grupo de Potier²¹, y se realiza a partir de la 10-DAB, que es un taxano natural que se convierte en Taxol con elevado rendimiento mediante la acetilación selectiva en C-10, siliación en C-7 y posterior introducción de la cadena lateral en C-13 por reacción con la correspondiente N-benzoil- β -lactama. El 10-DAB se extrae principalmente de las acículas del tejo europeo, *Taxus baccata*, y su aislamiento presenta varias ventajas respecto a la del Taxol: por un lado se encuentra en concentraciones mucho más altas que el Taxol en la corteza del tronco y, por otro, dado que las acículas se regeneran, a través de una recolección prudente, se pueden obtener cantidades elevadas de 10-DAB sin mermar la población del tejo. El rendimiento de 10-DAB obtenido a partir de esta fuente es aproximadamente de seis a diez veces mayor que el del Taxol a partir de la corteza del *Taxus brevifolia*. Además, el aislamiento de la 10-DAB, un tetraol, es significativamente más simple y más económico que el del Taxol. La separación del Taxol de un análogo estructural, la cefalomanina (cephalomannine), es difícil y, mientras que el Taxol debe aislarse en una forma completamente pura para su incorporación directa al medicamento, la 10-DAB sólo debe purificarse lo suficiente para utilizarse como material de partida en la semisíntesis.

¹⁹ (a) Tabata, H. Paclitaxel Production by Plant-Cell-Culture Technology. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **2004**, 87, 1. (b) Jennewein, S.; Croteau, R. Taxol: Biosynthesis, Molecular Genetics, and Biotechnological Applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, 57, 13.

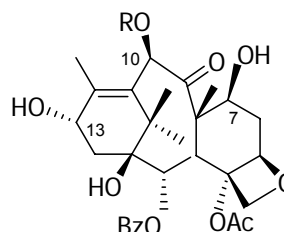
²⁰ Para ver algunos ejemplos: (a) Denis, J. N.; Greene, A. E.; Serra, A. A.; Luche, M. J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 46. (b) Denis, J. N.; Greene, A. E.; Correa, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1957. (c) Denis, J. N.; Greene, A. E.; Correa, A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6939. (d) Deng, L.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6939. (e) Kanazawa, A. M.; Denis, J. N.; Greene, A. E.; Correa, A.; Luche, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 255. (f) Gennari, C.; Vulpatti, A.; Donghi, M.; Mongelli, N.; Vanotti, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1723. (g) Ojima, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 383. (h) Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Zucco, M.; Park, Y. H. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6985.

²¹ Guéritte-Voegelein, F.; Sénilh, V.; David, B.; Guénard, D.; Potier, P. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4451.



Taxol: R = C₆H₅

Cefalomanina: R =



Baccatin III: R=Ac

10-Deacetylbaccatin III (10-DAB): R=H

Esquema 4

1.2.3. La síntesis total

La síntesis total del Taxol presenta una gran cantidad de problemas potenciales. Quizá uno de los más obvios es la formación del anillo **B** central, un carbociclo de 8 miembros. Los anillos de este tipo son bastante difíciles de obtener por motivos tanto entrópicos como entálpicos. La tensión transanular típicamente alta de un anillo de 8 miembros, en el caso del Taxol está incrementada por la presencia de los grupos dimetilo geminales. También debe ser introducido el anillo **C**, con su grupo metilo angular, y el anillo **A**, que incluye un alqueno cabeza de puente problemático, formalmente prohibido en un anillo de 6 miembros por la regla de Bredt. Además, de los 14 carbonos que definen el esqueleto de la molécula, 9 son asimétricos y 7 de ellos soportan algún grupo oxigenado. Finalmente, como problema adicional está la sensibilidad de algún tipo de funcionalidad a diversas condiciones de reacción. El anillo de oxetano, por ejemplo, se abre bajo condiciones ácidas o nucleófilas y el grupo hidroxilo en 7, si no se protege, epimeriza bajo condiciones básicas.

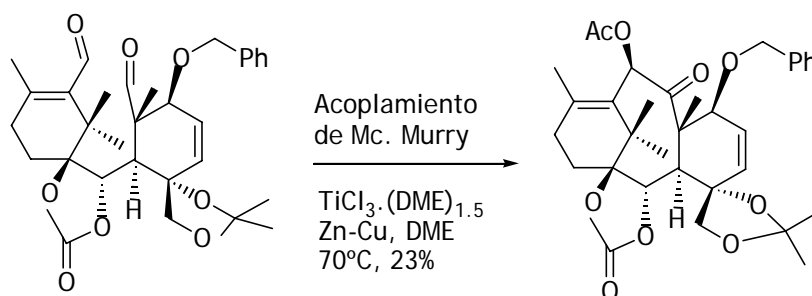
Hasta el momento se han realizado varias síntesis del Taxol y de precursores y compuestos similares.^{22,7g} Las primeras síntesis totales fueron descritas por Nicolaou²³ y Holton²⁴ de forma casi simultánea en 1994. La ruta de Nicolaou se basa en una estrategia convergente en la que se construyen por separado los anillos A y C, que posteriormente se unen por la parte inferior del esqueleto mediante una reacción de Shapiro. La etapa clave para la formación del anillo de 8 miembros es

²² Morihara, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980 y referencias en el interior.

²³ (a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E.J.; *Nature* **1994**, *367*, 630. (b) Nicolaou, K. C.; Guy, R. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2079.

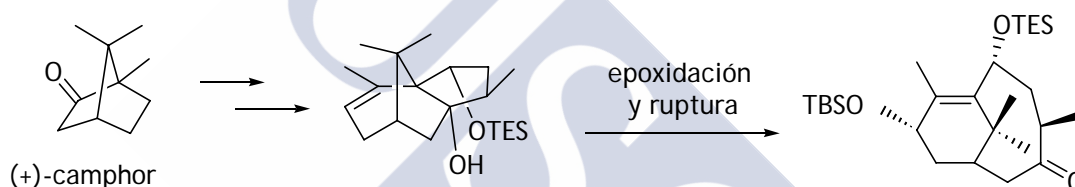
²⁴ (a) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597; (b) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599.

un acoplamiento tipo McMurry²⁵ de un compuesto dicarbonílico (esquema 5). El bajo rendimiento de esta reacción refleja las dificultades que presenta la formación de anillos de tamaño mediano altamente funcionalizados y tensionados como éste.



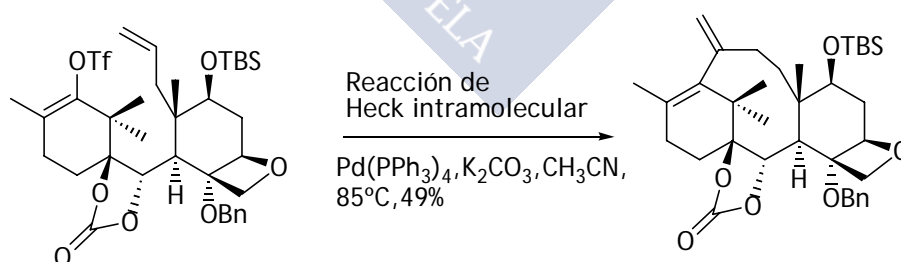
Esquema 5

La síntesis de Holton utiliza una estrategia lineal en la que se van construyendo paulatinamente los anillos **ABCD**. Se parte de un intermedio disponible a partir del alcanfor²⁶, que a continuación se epoxida con ácido peracético y se trata con $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ para dar lugar al sistema **AB** del Taxol (Esquema 6).



Esquema 6

La tercera síntesis total la desarrolló el grupo del profesor Danishefsky²⁷ en 1996, en donde el ciclo central de 8 miembros se prepara mediante una reacción de Heck intramolecular entre el viniltriflato portador del anillo **A** y un alqueno (esquema 7), dando lugar a un precursor avanzado en la síntesis del Taxol.



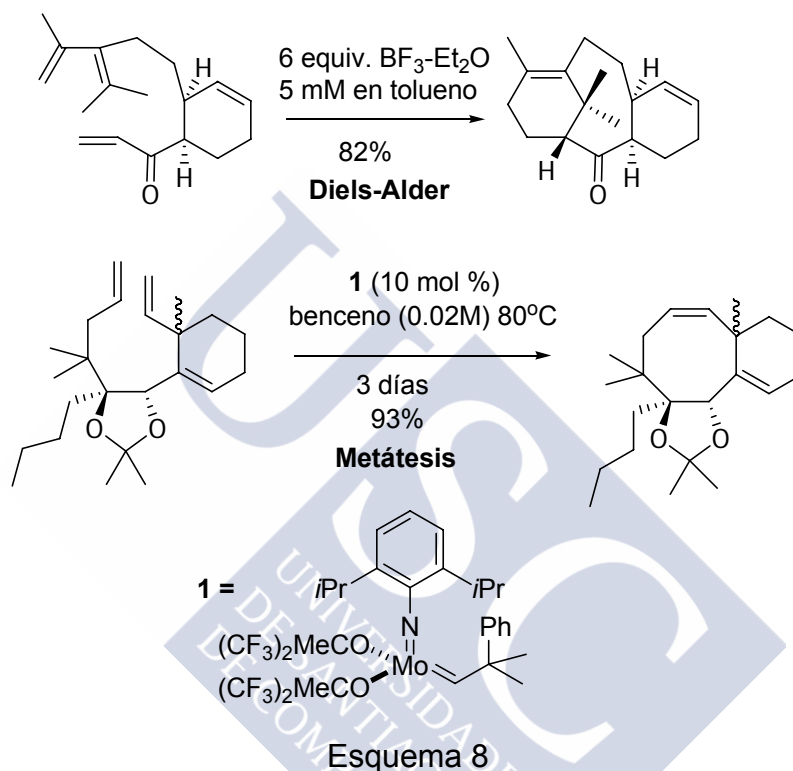
Esquema 7

²⁵ Kende, A. S.; Johnson, S.; Sanfilippo, P.; Hodges, J. C.; Jungheim, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3513.

²⁶ (a) Holton, R. A.; Juo, R. R.; Kim, H. B.; Williams, A. D.; Harusawa, S.; Lowenthal, R. E.; Yogai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6558. (b) Büchi, G.; MacLeod, W. D. Jr.; Padilla, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4438.

²⁷ Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843.

Posteriormente aparecieron otras aproximaciones a la síntesis tanto del Taxol, como del esqueleto policíclico de los taxanos. Entre las numerosas estrategias^{7a-9} caben destacar la basada en una cicloadición *tándem* de Diels-Alder, en la que se genera directamente el sistema **BC** del núcleo taxánico en dos etapas²⁸, y la que incluye reacciones de metátesis en la obtención del anillo **B**, llevada a cabo por Prunet (esquema 8)²⁹. En esta última aproximación, a pesar de obtenerse el esqueleto **AB** en buen rendimiento (93%), los 3 días necesarios para que la reacción se complete son una muestra de la complejidad de la transformación.



^{7a-9} (a) Kingston, D. G. I.; Jagtap, P. G.; Yuan, H.; Samala, L. *Progress in the Chemistry of Organic Products* **2002**, 84, 53. (b) Mekhail, T. M.; Markman, M. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2002**, 3, 755. (c) Miller, M. L.; Ojima, I. *Chemical Record*, **2001**, 195. (d) Kingston, D. G. I. *Chem. Commun.* **2001**, 867. (e) Rowinsky, E. K.; Cazenave, L. A.; Donehower, R. C. J. *Natl. Cancer Inst.* **1990**, 82, 1247. (f) Chabner, B. A. *Princ. Prac. Oncol.* **1991**, 5, 1. (g) *Taxol: Science and Applications*; Suffness, M., Ed.; CRC: Boca Raton, FL, **1995** y referencias en el interior.

²⁸ Winkler, J. D.; Kim, H. S.; Kim, S.; Ando, K.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2957.

²⁹ Prunet, J.; Bourgeois, D.; Mahuteau, J.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; *Synthesis* **2000**, 6, 869.

2. LA REACCIÓN DE METÁTESIS

2.1. METÁTESIS DE OLEFINAS

La metátesis de olefinas es una reacción catalizada por un metal de transición en la cual se produce el intercambio de grupos alquilidenos entre dos olefinas sustituidas (esquema 9). Se trata de una redistribución del esqueleto carbonado en la que los enlaces C-C insaturados se reordenan en presencia de complejos metal carbeneo.^{5,30} La reacción de metátesis constituye hoy en día un método catalítico de gran utilidad tanto para formar como para romper dobles enlaces C-C. Como característica destacable en esta reacción es el hecho de que no se utilizan reactivos adicionales, tan sólo una cantidad catalítica de metal carbeneo y el único subproducto que se obtiene en la reacción es, en la mayoría de los casos, una olefina volátil.



Esquema 9

Históricamente, la metátesis de olefinas se había utilizado en la síntesis de polímeros,³¹ lo que se conocía como “*ring opening metathesis polymerization*” (ROMP). Sin embargo, su aplicación a la síntesis de moléculas orgánicas complejas y sustancias naturales estaba muy limitada, debido fundamentalmente a la incompatibilidad de los catalizadores clásicos con los distintos grupos funcionales. Gracias a los avances en el estudio de catalizadores para las reacciones de metátesis durante la última década, que combinan alta actividad, duración y quimioselectividad, lo que los hace compatibles con un gran número de grupos funcionales y un rango muy diverso de sustratos,³² esta reacción se ha convertido en una herramienta muy poderosa para la formación de enlaces C-C. Precisamente, el

⁵ Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, Ed. John Wiley & Sons, **2003**, Vol. 1, Vol. 2 y Vol.3.

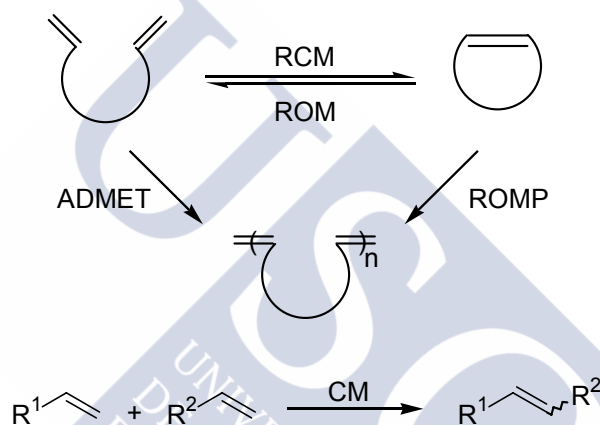
³⁰ (a) Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press: San Diego, **1997**. (b) Grubbs, R. H.; Pine, S. H. *Comprehensive Organic Synthesis*. Eds.; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Nueva York, **1991**, vol. 5, cap. 9.3.

³¹ (a) Feldman, J.; Schrock, R. R. *Prog. Inorg. Chem.* **1991**, 39, 1. (b) Grubbs, R. H.; Tumas, W. *Science* **1989**, 243, 907.

³² Revisión: (a) Schmalz, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1833. (b) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 446. (c) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 2036. (d) Fürstner, A. *Top. Catal.* **1997**, 4, 285. (e) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413. (f) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 371. (g) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3012. (h) Blechert, S.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900. (i) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7117.

pasado año 2005 Yves Chauvin⁴⁵, Robert Grubbs^{39,40} y Richard Schrock³⁸ han sido galardonados con el Premio Nobel de Química por el desarrollo llevado a cabo sobre esta reacción. El primero de ellos fue capaz de explicar detalladamente el modo en que las reacciones de metátesis operaban y qué tipos de compuestos metálicos actuaban como catalizadores en las reacciones, mientras que Grubbs y Schrock han contribuido enormemente en el desarrollo de los catalizadores actuales, que han hecho de la reacción de metátesis una de las más utilizada en química orgánica.

La metátesis de olefinas puede ser utilizada en tres tipos principales de reacciones (esquema 10): (A) ROM³³ (apertura de anillo por metátesis) o ROMP³⁴ (apertura de anillo y polimerización por metátesis), (B) RCM³⁵ (ciclación por metátesis) y (C) CM³⁶ (metátesis intermolecular) o ADMET³⁷ (formación de polímeros mediante metátesis intermolecular de dienos).



Esquema 10

De las distintas aplicaciones, la RCM de dienos acíclicos es uno de los métodos más eficientes para la síntesis de carbociclos y heterociclos funcionalizados de tamaño mediano y grande. Esta reacción se ha convertido en una poderosa

⁴⁵ Hérisson, J.L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.

³⁹ (a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426. (b) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324.

⁴⁰ (a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3800. (b) Fujimura, O.; Fuand, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029.

³⁸ (a) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875. (b) Bazan, G. C.; Khosravi, E.; Schrock, R. R.; Feast, W. J.; Gilbson, V. C.; O'Regan, M. B.; Thomas, J. K.; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378. (c) Bazan, G. C.; Oskam, J. H.; Cho, H. N.; Park, L. Y.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899.

³³ ROM o "ring opening metathesis"

³⁴ ROMP o "ring opening metathesis polimerization"

³⁵ RCM o "ring closing metathesis"

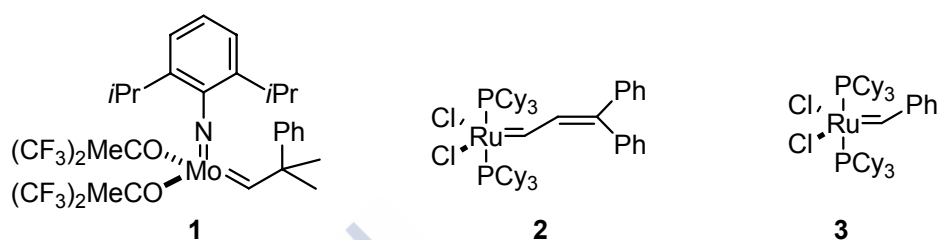
³⁶ CM o "cross methatesis"

³⁷ ADMET o "acyclic diene metathesis"

herramienta en síntesis orgánica, siendo ampliamente utilizada en la construcción de una gran variedad de moléculas complejas con múltiples grupos funcionales.⁵

2.1.1. Catalizadores más utilizados

Los catalizadores que han tenido una mayor relevancia, debido a sus múltiples aplicaciones, son el complejo de molibdeno **1** (catalizador de Schrock) y los de rutenio **2** y **3** (catalizadores de Grubbs) (esquema 11).



Esquema 11

El primero de ellos, el catalizador **1**, desarrollado por Schrock,³⁸ fue el primer complejo utilizado para reacciones de RCM, en el año 1992, principalmente por el grupo de Grubbs,³⁹ quien ha investigado exhaustivamente el alcance y las limitaciones de dicho catalizador.⁴⁰ Una de las mayores ventajas que presenta es su alta reactividad hacia un amplio rango de sustratos con variaciones tanto estéricas como electrónicas, permitiendo, además, la formación de olefinas tetrasustituidas. La actividad de este catalizador es ajustable alterando los grupos alcóxidos unidos al metal. Presenta como principales inconvenientes su alta sensibilidad al aire, humedad, trazas de impurezas de los disolventes, además de inestabilidad térmica y moderada tolerancia a grupos funcionales, así como su dificultad de almacenamiento.

Los complejos de rutenio **2** y **3** (el más utilizado), desarrollados por Grubbs,⁴¹ muestran una buena reactividad en procesos de metátesis bajo condiciones suaves, y son compatibles con un mayor número de grupos funcionales. Su actividad

⁵ Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, Ed. John Wiley & Sons, **2003**, Vol. 1, Vol. 2 y Vol.3.

³⁸ (a) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875. (b) Bazan, G. C.; Khosravi, E.; Schrock, R. R.; Feast, W. J.; Gilbson, V. C.; O'Regan, M. B.; Thomas, J. K.; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378. (c) Bazan, G. C.; Oskam, J. H.; Cho, H. N.; Park, L. Y.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899.

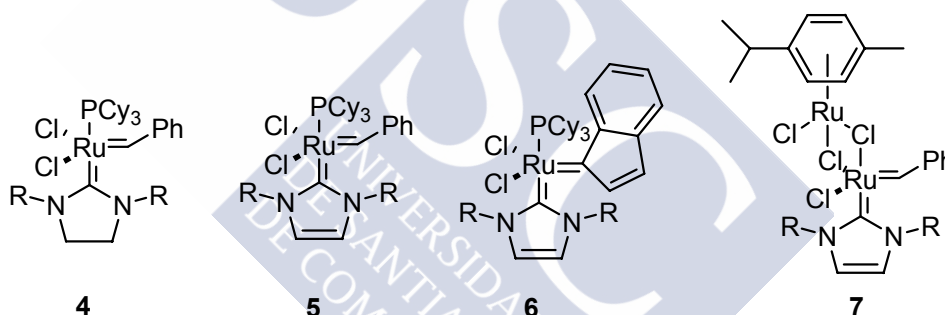
³⁹ (a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426. (b) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324.

⁴⁰ (a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3800. (b) Fujimura, O.; Fuand, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029.

⁴¹ (a) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974. (b) Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858. (c) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039. (d) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100. (e) Wu, Z.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5503.

catalítica no se reduce significativamente en presencia de aire, humedad o impurezas de los disolventes, y su almacenamiento bajo atmósfera inerte es indefinido. Sin embargo, a pesar de su buena actividad catalítica, su reactividad es menor que la del catalizador **1**, siendo sensible a los impedimentos estéricos de las olefinas por lo que da con dificultad alquenos tri- y tetrasustituídos. Una elevada dilución o adición lenta pueden favorecer el proceso de ciclación en caso de que existan procesos competitivos de polimerización, debido a reacciones intermoleculares.

Con el fin de ampliar la utilidad de la familia de complejos de Ru y aumentar su actividad y / o selectividad, ha surgido recientemente una segunda generación de complejos carbénicos de Ru (**4-7**) que combinan un ligando carbénico N-heterocíclico con otro ligando lábil (esquema 12).⁴² Esta segunda generación de catalizadores presenta una actividad comparable a la del catalizador de molibdeno **1** y una estabilidad y tolerancia a grupos funcionales similar al complejo **3**. Además, son estables térmicamente, toleran oxígeno y humedad, y forman con facilidad olefinas tri- e incluso tetrasustituídas,^{42e,43} así como alquenos funcionalizados,^{42f,44} con excelentes rendimientos.



Esquema 12

⁴² (a) Huang, J. Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674. (b) Huang, J.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5375. (c) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247. (d) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953. (e) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751. (f) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783. (g) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416. (h) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *582*, 362.

⁴³ Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787.

⁴⁴ (a) Choi, T. L.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1277.

2.1.2. Mecanismo

En 1971, Hérisson y Chauvin⁴⁵ sugirieron la existencia de complejos metalaciclobutanos como intermedios en reacciones de metátesis con wolframio. Esta primera aproximación era simplemente una hipótesis ya que carecían de evidencias experimentales directas. El mecanismo propuesto contó con el apoyo de Hoffmann,⁴⁶ en el año 1981, quien realizó simulaciones mecanico-cuánticas. Hoy en día se acepta el mecanismo propuesto por Chauvin, que consiste en una secuencia de cicloadiciones [2+2] reversibles donde están implicados, como intermedios, alquenos, carbenos metálicos y metalaciclobutanos (esquema 13). En la primera etapa, el catalizador reacciona con la olefina más accesible a través de una cicloadición [2+2], formando un metalaciclo donde el metal ha entrado por el lado más sustituido del alqueno. La apertura de dicho anillo genera un nuevo metalcarbeno y se libera una olefina como subproducto. La formación de un nuevo metalaciclo y apertura de anillo da lugar al producto final, regenerándose el catalizador. En el primer ciclo catalítico, el subproducto alquénico depende del catalizador original, mientras que en los posteriores ciclos catalíticos depende del sustrato. En el caso de sustratos con alquenos terminales, el subproducto es etileno.

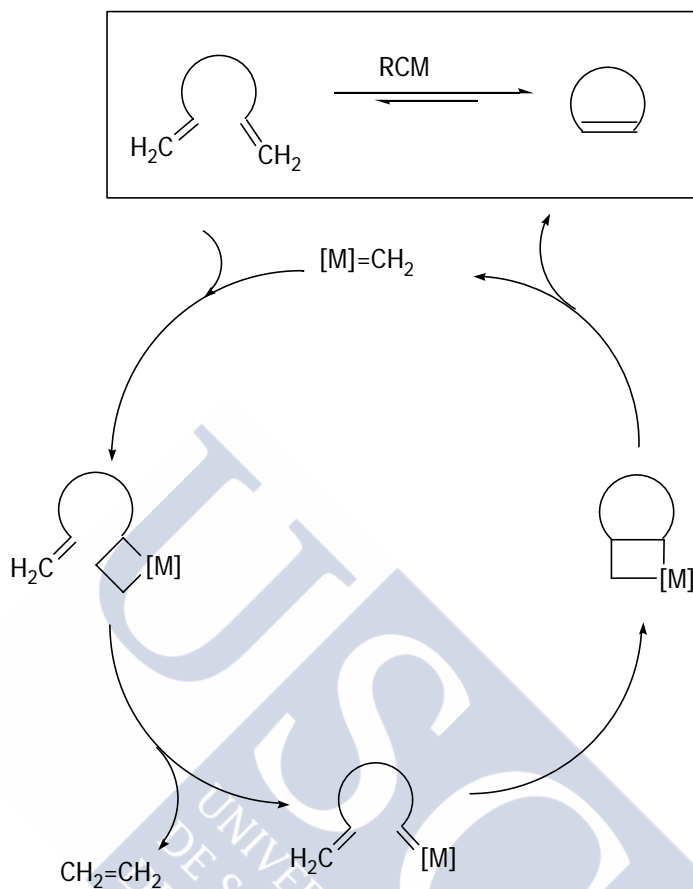
Aunque existe un consenso general acerca de esta propuesta mecanística, se cree que el mecanismo detallado de las reacciones de metátesis puede variar en función del catalizador empleado. El mecanismo de la metátesis de olefinas catalizada por carbenos de rutenio ha sido el objeto de un gran número de investigaciones, tanto experimentales⁴⁷ como teóricas⁴⁸, con el objetivo de obtener

⁴⁵ Hérisson, J.L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, 141, 161.

⁴⁶ Eisenstein, O.; Hoffmann, R.; Rossi, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5582.

⁴⁷ (a) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3887. (b) Ulman, M.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1998**, 17, 2484. (c) Trnka, T.M.; Grubbs, R.H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18. (d) Hinderling, C.; Adlhart, C.; Chen, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2685. (e) Adlhart, C.; Hinderling, C.; Baumann, H.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8204. (f) Adlhart, C.; Volland, M. A. O.; Hofmann, P.; Chen, P. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 3306. (g) Adlhart, C.; Chen, P. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2192. (h) Hansen, S. M.; Rominger, F.; Metz, M.; Hofmann, P. *Chem.-Eur. J.* **1999**, 5, 557. (i) Tallarico, J. A.; Bonitatebus, P. J.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7157. (j) Sanford, M.S.; Henling, L.M.; Day, M. W.; Grubbs, R.H., *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3451. (k) Volland, M. A. O.; Hansen, S. M.; Hofmann, P. En *Chemistry at the Beginning of the Third Millennium: Molecular Design, Supramolecules, Nanotechnology and Beyond*; Fabrizzi, L., Poggi, A., Eds.; Springer: Berlin, **2000**. (l) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 749. (ll) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6543. (m) Volland, M. A. O.; Adlhart, C.; Kiener, C. A.; Chen, P.; Hofmann, P. *Chem.-Eur. J.* **2001**, 7, 4621. (n) Adlhart, C.; Chen, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 941. (ñ) Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10103. (o) Basu, K.; Cabral, J. A.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5453. (p) Lehman, S. E., Jr.; Wagener, K. B. *Macromolecules* **2002**, 35, 48. (q) Stuer, W.; Wolf, J.; Werner, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 641, 203.

una información más detallada de sus distintas etapas del mecanismo, que permita diseñar nuevos catalizadores que posean una actividad, estabilidad y selectividad superior a la de los actuales.

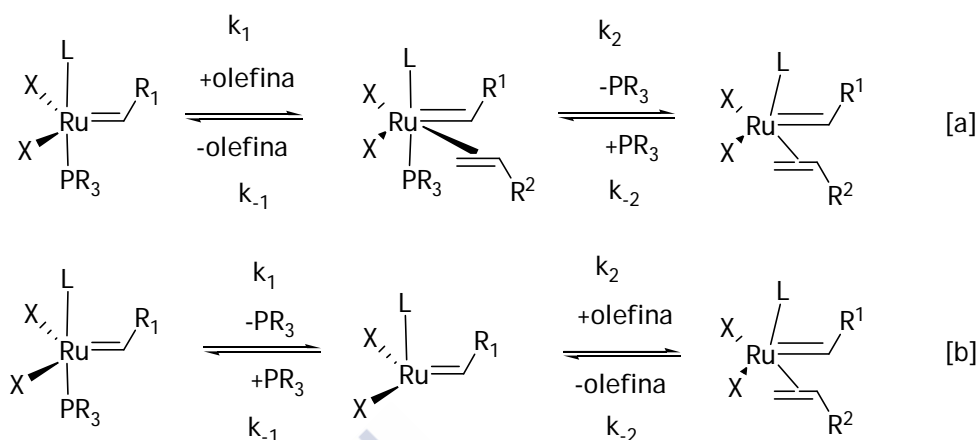


Esquema 13

Las investigaciones iniciales se centraron en el intercambio de ligandos de fosfina con el sustrato olefínico (esquema 14). En los dos casos límite, esta sustitución podría ocurrir de acuerdo con un mecanismo asociativo (esquema 14a) o disociativo (esquema 14b). El mecanismo asociativo supone una adición inicial de la

⁴⁸ (a) Aagaard, O. M.; Meier, R. J.; Buda, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7174. (b) Meier, R. J.; Aagaard, O. M.; Buda, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *160*, 189. (c) Spivak, G. J.; Coalter, J. N., III. *Organometallics* **1998**, *17*, 999. (d) Coalter, J. N., III; Spivak, G. J.; Grard, H.; Clot, E.; Davidson, E. R.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9388. (e) Coalter, J. N., III; Bollinger, J. C.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 925. (f) Ferrando-Miguel, G.; Coalter, J. N., III; Gerard, H.; Huffman, J. C.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 687. (g) Ferrando, G.; Gerard, H.; Spivak, G. J.; Coalter, J. N., III; Huffman, J. C.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6610. (h) Coalter, J. N., III; Bollinger, J. C.; Huffman, J. C.; Werner-Zwanziger, U.; Caulton, K. G.; Davidson, E. R.; Gerard, H.; Clot, E.; Eisenstein, O. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 9. (i) Dolker, N.; Frenking, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 225. (j) Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8965. (k) Vyboishchikov, S. F.; Bühl, M.; Thiel, W. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 3962. (l) Adlhart, C.; Chen, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4484. (ll) Fomine, S.; Martínez Vargas, S.; Tlenkopatchev, M. A. *Organometallics* **2003**, *22*, 93. (m) Bernardi, F.; Bottoni, A.; Miscione, G. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 940. (n) Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496.

olefina al metal, para obtener un complejo de rutenio hexacoordinado, de 18 e⁻, mientras que el mecanismo disociativo comienza con la pérdida de una fosfina para dar lugar a un complejo tetracoordinado de 14 e⁻.



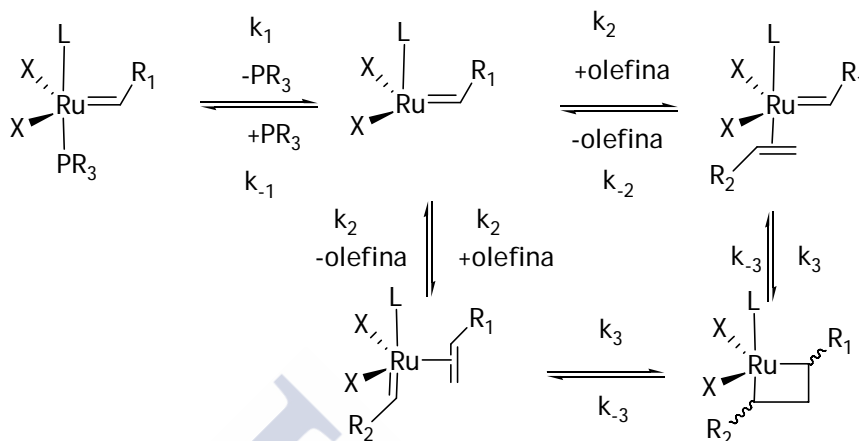
Esquema 14

Los primeros estudios mecanísticos en disolución^{47a-c} sugerían un mecanismo asociativo en base a la preferencia de un intermedio de 18 e⁻ frente a los de 14 e⁻ y establecían la disociación de la fosfina como un paso crítico a lo largo de la coordenada de reacción, mientras que las investigaciones más recientes,^{47l-q} claramente favorecen el mecanismo disociativo. Los intermedios tetracoordinados de 14 e⁻ han sido identificados por estudios ESI-MS/MS⁴⁹ en fase gas, tanto para los catalizadores tipo Grubbs^{47d-f} como para los de tipo Hofmann.^{47f,m}

Originalmente, la mayor actividad de los catalizadores de Ru de segunda generación se explicó en base a un aumento del efecto *trans* en la etapa de la disociación de la fosfina.^{47c} Sin embargo, la conclusión que puede sacarse de un buen número de estudios cinéticos *in situ* es que su origen proviene de la mayor inestabilidad del intermedio tetracoordinado de 14 e⁻ que se forma durante el mecanismo.^{47c,l} En estos estudios, llevados a cabo por el grupo de Grubbs, se ha encontrado que, paradójicamente, la disociación de la fosfina es más lenta para los catalizadores de segunda generación que para los de primera. Recientes experimentos en fase gas llevados a cabo para comparar la reactividad intrínseca de los catalizadores de primera y segunda generación,⁴⁷ⁿ corroboran los resultados en disolución obtenidos por Grubbs. En los catalizadores de Ru de primera generación es más fácil que se produzca una recoordiación con la fosfina libre ($k_{-1}/k_2 \gg 1$) que en los de la segunda generación, en donde la disociación de la fosfina es relativamente baja (k_1 es pequeña). Sin embargo, en estos nuevos catalizadores, una vez la fosfina ha salido, la coordinación con la olefina es más favorable que la

⁴⁹ Electrospray ionization tandem mass spectrometry.

unión a la fosfina ($k_{-1}/k_2 \approx 1$ si la concentración de la olefina es alta). Así, los nuevos catalizadores de rutenio pueden llevar a cabo múltiples procesos de metátesis antes de que se produzca una nueva recoordinaación con la fosfina y recuperen su estado más estable (esquema 15).



Esquema 15

Otra de las cuestiones mecanísticas que también se ha investigado es si los metalaciclobutanos propuestos en el mecanismo de la metátesis son estados de transición o bien intermedios de la reacción. Experimentalmente, no se ha podido aislar ningún metalaciclobutano por el momento, pero los estudios computacionales que se han llevado a cabo acerca de la metátesis de olefinas, parecen indicar que se trata de intermedios del ciclo catalítico.⁴⁸

2.1.3 Formación de anillos

La RCM dependerá del tamaño del anillo, de la dilución, del sustrato y del catalizador. Los anillos de cuatro miembros no pueden obtenerse por RCM, mientras que los anillos de cinco, seis y siete miembros son los más fáciles de preparar debido a su tensión anular relativamente baja. La síntesis de anillos de ocho miembros a partir de precursores acíclicos es difícil debido a factores entrópicos y a las repulsiones transanulares que se generan en el anillo. Se ha demostrado que el complejo **3** cataliza de forma eficiente reacciones de RCM para formar carbociclos y heterociclos de cinco, seis y siete miembros. La síntesis de carbociclos de ocho miembros se ha convertido en un reto para extender la metodología de RCM. Para ello, hay que superar problemas relacionados con la cinética de la ciclación y la tensión inherente a los anillos de ocho, así como la reacción competitiva de la polimerización de reactivos y /o productos.

En la formación de carbociclos de ocho miembros, los dienos acíclicos conformacionalmente flexibles no dan con facilidad el producto de ciclación,

mediante la reacción de metátesis.⁵⁰ Sin embargo, varios ejemplos utilizando metodología de RCM han revelado que éstos se forman si hay restricciones conformacionales impuestas por la existencia de un anillo o grupos funcionales en el dieno precursor.⁵¹ Así, en la formación de biciclos [6.4.0] y [6.3.0], los trabajos realizados hasta el momento parecen indicar que los dienos precursores deben poseer una conformación *trans* para dar lugar al correspondiente cicloocteno. Estos elementos preorganizan favorablemente el sistema, superando así las dificultades entrópicas del proceso. Como ya se ha mostrado anteriormente, a pesar de la estructura tensionada del sistema **AB** del Taxol debido a la presencia de los metilos geminales, la formación del anillo **B** sí ha podido llevarse a cabo mediante una reacción de metátesis (esquema 8, pág. 18).²⁹ En estas ciclaciones es de gran importancia mantener una alta dilución para prevenir los procesos de formación de dobles enlaces C=C bimoleculares, y aun así, el producto de ciclación se obtiene con un rendimiento no demasiado elevado.

Los ciclos de nueve miembros son todavía más difíciles de formar,⁵² mientras que los anillos más grandes suelen ser, por lo general, más sencillos de obtener.⁵³

A pesar de la gran aplicación que la RCM ha tenido en la preparación de compuestos bicíclicos, no existen demasiados ejemplos de síntesis de moléculas que presenten un puente entre ambos anillos.⁵⁴ Mientras que los sistemas del tipo

⁵⁰ Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7310.

⁵¹ (a) Miller, S. J.; Kim, S. H.; Chen, Z. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2108. (b) Miller, S. J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5855. (c) Paquette, L. A.; Schloss, J. D.; Efremov, I.; Fabris, F.; Gallou, F.; Méndez-Andino, J.; Yang, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1259. (d) Paquette, L. A.; Tae, J.; Arrington, M. P.; Sadoun, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2742. (e) Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Ricard, L. P.; Prunet, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 726.

²⁹ Prunet, J.; Bourgeois, D.; Mahuteau, J.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; *Synthesis* **2000**, 6, 869.

⁵² Ej. de la síntesis de anillos de 9: (a) Gaich, T.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1311. (b) Crimmins, M. T.; Choy, A. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7548. (c) Clark, J. S.; Marlin, F.; Nay, B.; Wilson, C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 89. (d) Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3209.

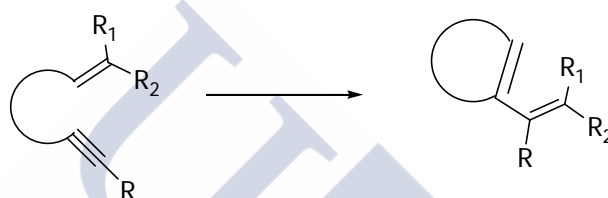
⁵³ A) Bieräugel, H.; Jansen, T. P.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2673. (b) Runge, M.; Haufe, G. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8737. (c) Rivkin, A.; Njardarson, J. T.; Biswas, K.; Chou, T.-C.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7737.

⁵⁴ Algunos ejemplos de sistemas "bridged" azabicíclicos: (a) Pandit, U. K.; Borer, B. C.; Bieräugel, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 659. (b) Kim, S. H.; Figueroa, I.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2601. (c) Wood, J. L.; Holubec, A. A.; Stoltz, B. M.; Weiss, M. M.; Dixon, J. A.; Doan, B. D.; Shamji, M. F.; Chen, J. M.; Heffron, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6326. (d) Grigg, R.; York, M.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7255. (e) Bamford, S. J.; Goubitz, K.; van Lingen, H. L.; Luker, T.; Schenk, H.; Hiemstra, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 345. (f) Itoh, T.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2469. (g) Neipp, C. E.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8867. Oxabicíclicos: (h) Schneider, M. F.; Junga, H.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1995**, 51, 13003. (i) Mascareñas, J. L.; Rumbo, A.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8620. (j) Scholl, M.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1425. (k) Hanna, I.; Michaut, V. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1141. (l) Armas, P. de; García-Tellado, F.; Marrero-Tellado, J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4423. Carbobicíclicos: (ll) Forbes, M. D. E.; Patton, J. T.; Myers, T. L.; Maynard, H. D.; Smith, D. W.; Jr.; Schulz, G. R.; Wagener, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10978. (m) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036. (n) Morehead, A.; Jr.; Grubbs, R. *Chem. Commun.* **1998**, 275. (ñ) Kigoshi, H.; Suzuki, Y.; Aoki, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3927. (o) Tang, H. T.; Yusuff, N.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1563. (p) Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2923.

[x,y,1] son relativamente fáciles de obtener cuando el tamaño del anillo formado es de 5, 6 o 7 miembros, la formación de sistemas puente con un ciclo de 8 miembros nunca se había llevado a cabo hasta el inicio de nuestra investigación.

2.2. METÁTESIS DE ENINOS

La metátesis de eninos intramolecular es, al igual que en el caso de la RCM de olefinas, un método muy útil para la construcción de vinilcicloalquenos y una herramienta muy poderosa en la síntesis de sistemas cíclicos. Es una reacción catalizada por un metal de transición en la que se forma un nuevo doble enlace C-C entre la olefina y el alquino para dar lugar a un producto cíclico, y en el que un grupo alquilideno del alqueno migra al alquino para formar un sistema diénico (esquema 16).⁵⁵



Esquema 16

Los primeros estudios de esta reacción los realizó Katz⁵⁶ en 1985, quien fue capaz de ciclar un enino rígido con moderado rendimiento utilizando, un complejo carbénico de wolframio. Posteriormente, el grupo de Mori⁵⁷ llevó a cabo heterociclaciones utilizando complejos de cromo, mientras que Murai⁵⁸ ha descrito carbociclaciones con catalizadores de rutenio para obtener 1-vinilcicloalquenos. Sin embargo, los rendimientos obtenidos no eran muy altos y en algunos casos era necesario utilizar cantidades estequiométricas del carbeno metálico. Posteriormente, Trost⁵⁹ fue capaz de llevar a cabo metátesis de eninos catalizadas por paladio y platino para formar compuestos bicíclicos tensionados (esquema 17). Estas reacciones son mecanísticamente diferentes de las catalizadas por complejos de

⁵⁵ Para una revisión sobre eninos véase: (a) Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317. (b) Poulsen, C. S.; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, *1*. (c) Mori, M. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 133. (d) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813.

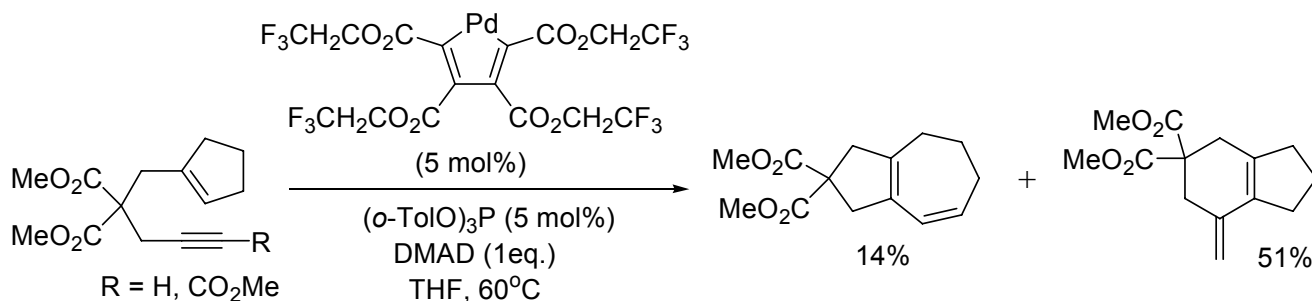
⁵⁶ Katz, T. J.; Sivavec, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *109*, 737.

⁵⁷ (a) Watanuki, S.; Ochifuji, N.; Mori, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 5062. (b) Watanuki, S.; Ochifuji, N.; Mori, M. *Organometallics* **1994**, *13*, 4129.

⁵⁸ Chatani, N.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6049.

⁵⁹ (a) Trost, B. M.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1636. (b) Trost, B. M.; Trost, M. K.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3647. (c) Trost, B. M.; Trost, M. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1850. (d) Trost, B. M.; Chang, V.K.; *Synthesis* **1993**, *113*, 824. (e) Trost, B. M.; Yanai, M.; Hoogsteen, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5294. (f) Trost, B. M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1085.

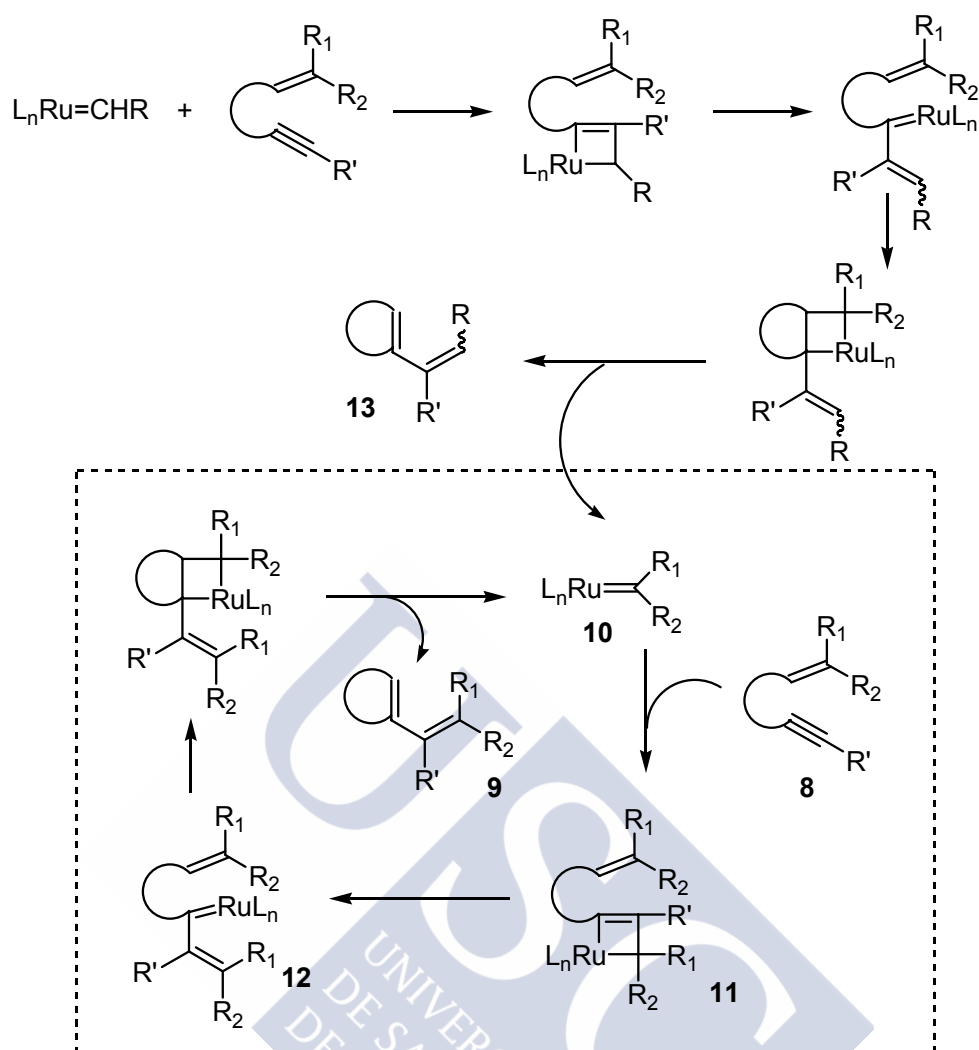
metalcabeno. Finalmente, el grupo de Grubbs⁶⁰ demostró que los carbenos **3** y **4** son catalizadores altamente eficientes para RCM de dienos y que dichos complejos presentan una alta actividad en la metátesis de eninos.



Esquema 17

Aunque el mecanismo de la reacción no está claro, el actualmente aceptado implica que el catalizador **10** (generado después del primer ciclo catalítico) reacciona en primer lugar con el alquino (esquema 18) para dar lugar a un metalaciclobuteno intermedio **11**. Tras la apertura de anillo se genera un nuevo rutenio alquilidénico **12**, que reacciona en segundo lugar con la olefina mediante RCM. El producto generado en el primer ciclo catalítico (**13**) es diferente del compuesto obtenido en los sucesivos ciclos (**9**), de ahí que una conversión máxima esté asociada a la utilización de la mínima cantidad posible de catalizador.

⁶⁰ (a) Kim, S. H.; Bowden, N.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801. (b) Kim, S. H.; Zuercher, W. J.; Bowden, N. B.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073. (c) Kinoshita, A.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8356. (d) Mori, M.; Sakakibara, N.; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082. (e) Kinoshita, A.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12388. (f) Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020. (g) Mori, M.; Kitamura, T.; Sakakibara, N.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 543.



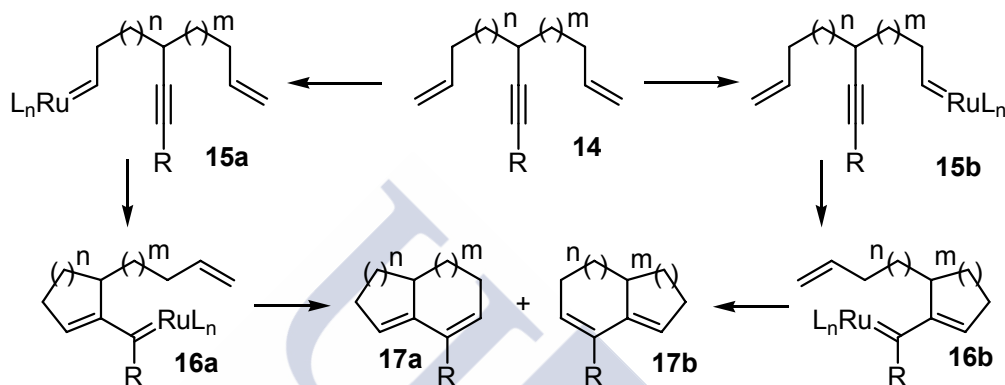
2.3. METÁTESIS DE DIENINOS

Cuando una reacción de metátesis de eninos es seguida de una segunda reacción de ciclación por metátesis, la reacción en conjunto se puede considerar como una metátesis en *tándem*, cascada o dominó. Esta transformación se ha convertido en una herramienta muy poderosa para la construcción de sistemas bicíclicos a partir de sustratos acíclicos.

La estrategia (esquema 19) consiste en llevar a cabo una reacción de metátesis en *tándem* sobre un dienino, en el que el alquino se encuentra en la posición adecuada entre las dos olefinas, para obtener así el compuesto bicíclico final. A diferencia de lo indicado en la metátesis de eninos, el mecanismo propuesto para este proceso implica la reacción del catalizador con la olefina menos sustituida, produciéndose a continuación la ciclación enínica para dar lugar al metalcarbeno **16** (**16a** o **16b**), que a continuación reacciona con la segunda olefina, conduciendo al

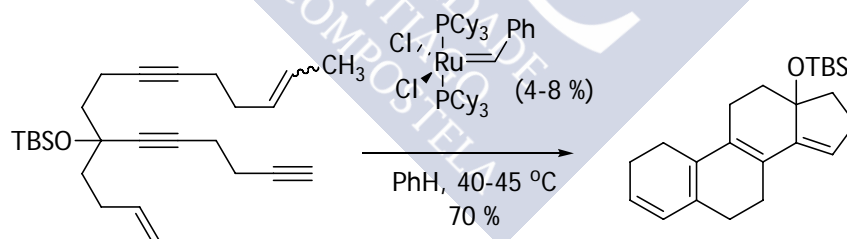
segundo anillo y a la regeneración del complejo vinilcarbeno.

En el caso de dieninos no simétricos ($n \neq m$), la sustitución de las olefinas puede ser utilizada para discriminar entre dos posibles biciclos (**17a**, **17b**), ya que el catalizador reacciona en primer lugar con el alqueno menos sustituido. La diferente sustitución de ambas olefinas establece un control quimioselectivo de la metátesis inicial, lo que determina el tipo de estructura del biciclo resultante. Los primeros estudios sobre esta reacción han sido llevados a cabo por Grubbs,^{60a-b} permitiéndoles preparar diversos dienos bicíclicos (5-6), (6-6), (6-7) y (5-7).



Esquema 19

Desde entonces, varias transformaciones han sido realizadas utilizando esta metodología⁶¹, llegando incluso a la construcción de tres o cuatro anillos en un solo paso (esquema 20)⁶². De todas formas, continúa siendo una transformación mucho menos estudiada que la metátesis de olefinas, e incluso que la metátesis de eninos.



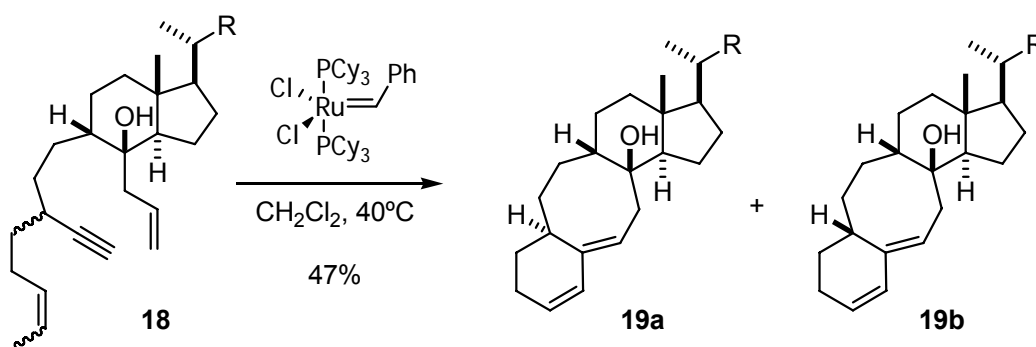
Esquema 20

A pesar de que los estudios realizados mostraron que la formación de ciclos de ocho miembros es especialmente complicada utilizando esta metodología, recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha empleado esta estrategia para la preparación de sistemas tricíclicos 6-8-6 (**19**), que mimetizan el estado de

⁶¹ Algunos ejemplos recientes de metátesis de dieninos: (a) Boyer, F. D.; Hanna, I.; Ricard, L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3095; (b) Boyer, F.-D.; Hanna, I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 631. (c) Renaud, J.; Graf, C.-D.; Oberer, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3101; (d) Wu, C. J.; Madhushaw, R. J.; Liu, R. S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7889; (e) Honda, T.; Namiki, H.; Kaneda, K.; Mizutani, H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 87. (f) Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2417. (g) Kaliappan, K. P.; Nandurdikar, R. S. *Chem. Commun.* **2004**, 2506.

⁶² Zuercher, W. J.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4291.

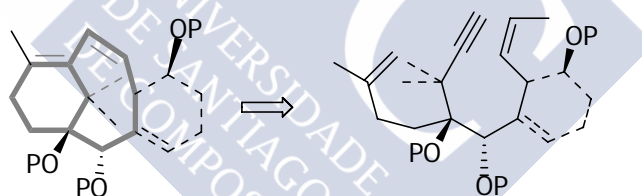
transición de la isomerización de la pre-vitamina D₃, en la que se obtiene el producto de ciclación con un rendimiento del 47%, pero destacándose que la proporción de diastereoisómeros formados es de 6:1 (esquema 21).⁶³



Esquema 21

3. OBJETIVOS

A la vista de los resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación⁶³, en donde se formaba un biciclo 6-8-6 utilizando una metátesis de dieninos (esquema 21), nuestro objetivo consiste en utilizar este procedimiento para construir, en una única etapa, el sistema policíclico característico de los taxanos, que permita introducir posteriormente, en este esqueleto básico, grupos funcionales característicos del Taxol (esquema 22).



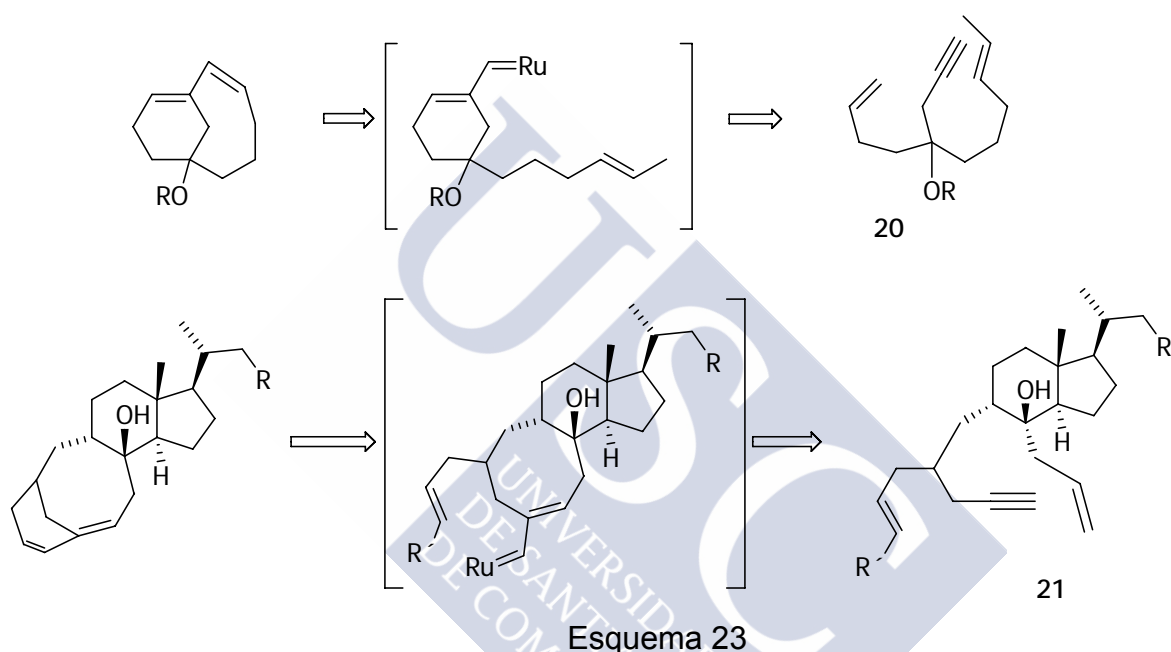
Esquema 22

En este caso, además de la dificultad intrínseca de formar anillos de ocho miembros mediante reacciones de metátesis, tenemos dos problemas adicionales: la formación de un sistema policíclico con un CH₂ puente que hace el sistema más tenso, y la presencia de un doble enlace en el carbono cabeza de puente, formalmente prohibido en un anillo de 6 miembros por la regla de Bredt.

Para lograr este objetivo se pensó en dos alternativas (esquema 23): la primera de ellas se basa en partir de un sistema dienínico sencillo **20**, en el que en primer lugar se formaría el anillo de seis miembros, que a continuación seguiría ciclando para dar lugar al anillo de ocho miembros. La segunda estrategia se basa en una modificación de la metodología desarrollada en nuestro grupo de

⁶³ Codesido, E. M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1483.

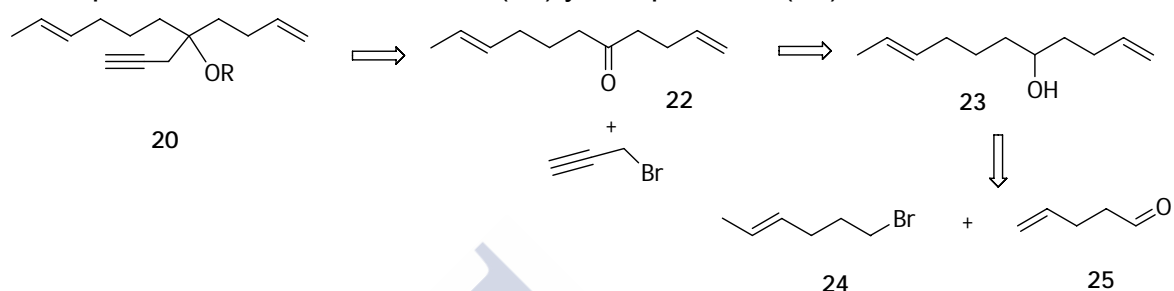
investigación, en la que se utilizaría el sistema CD de los esteroides como molde que preorganice al sustrato para dar lugar a la generación del anillo de ocho miembros por reacción de metátesis enínica entre la olefina menos sustituida y el alquino (**21**). En ambas estrategias la sustitución de las olefinas, como ya se comentó anteriormente, es la responsable de dirigir el proceso para iniciar la formación del anillo de ocho o seis miembros. En el caso del sistema **21**, se decidió comenzar la reacción por el ciclo de ocho miembros, ya que los anteriores estudios mencionados en nuestro grupo de investigación mostraban que con el sistema CD de las vitaminas D₂ o D₃ la metátesis de dieninos no se producía cuando estaba presente un ciclo de seis miembros.



Una vez ensayada la metátesis sobre este tipo de compuestos, en el caso de que los resultados fuesen positivos, el siguiente objetivo consistiría en utilizar sistemas más generales, buscando de nuevo una preorganización adecuada, que va a ser la clave del éxito de la reacción, y ver si sería posible la formación del bicyclo en estos casos. Futuros objetivos incluirían la preparación enantioselectiva de los distintos dieninos, así como la introducción de los grupos funcionales característicos del Taxol en el esqueleto carbonado.

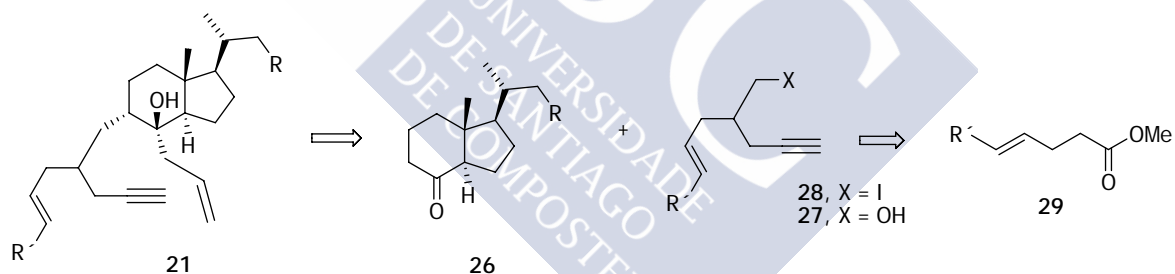
4. PLANTEAMIENTO SINTÉTICO

El planteamiento retrosintético propuesto para la síntesis del compuesto que presenta el sistema dienínico sencillo **20** se recoge en el esquema 24. Así, dicho compuesto podría obtenerse a partir de la reacción del bromuro de propargilmagnesio con la undeca-1,9-dien-5-ona (**22**), que a su vez se prepararía por oxidación del undeca-1,9-dien-5-ol (**23**). La síntesis de este alcohol se llevaría a cabo a partir del 6-bromo-2-hexeno (**24**) y el 4-pentenal (**25**).



Esquema 24

El sistema dienínico **21** se podría preparar mediante una reacción de alquilación del enolato cinético de **26** con un haluro derivado del alcohol **27**, seguida de reacción de alilación de la cetona obtenida (esquema 25). A su vez, el alcohol **27** podría obtenerse a partir de la alquilación del éster **29**, seguido de la reducción del compuesto resultante.

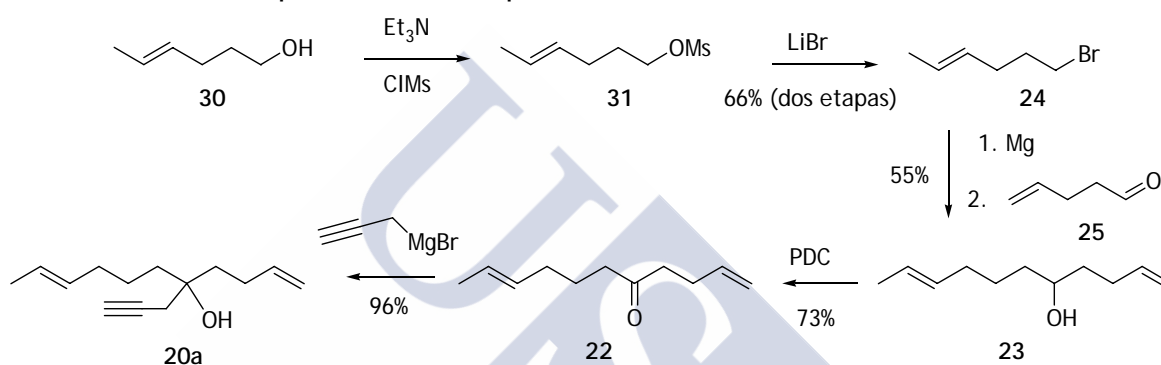


Esquema 25

5. ESTUDIO SINTÉTICO. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. SÍNTESIS DEL SISTEMA DIENÍNICO SENCILLO **20**. RESULTADOS

De acuerdo con el esquema retrosintético descrito anteriormente para la síntesis del dienino **20a** (R=H), uno de los primeros objetivos fue la síntesis de la undeca-1,9-dien-5-ona (**22**) a partir del 6-bromo-2-hexeno (**24**) y el 4-pental (25), tal como se indica en el esquema 26. El bromuro **24** no se pudo obtener directamente a partir del 4-hexenol (**30**) por los procedimientos de oxidación habituales,⁶⁵⁻⁶⁸ sino que fue necesaria la preparación del mesilato **31** por tratamiento de ese alcohol con trietilamina y cloruro de mesilo. La reacción de dicho mesilato, **31**, sin previa purificación, con bromuro de litio, condujo al bromuro **24** con un rendimiento del 66%, para las dos etapas.⁶⁴



Esquema 26

El 4-pental (**25**) se obtuvo por oxidación del 4-pentenol. Después de los estudios de diversos agentes oxidantes (PCC,^{65,66} PDC⁶⁷ y oxidación de Swern⁶⁸) encontramos que la oxidación con PCC daba lugar al aldehído con una menor cantidad de impurezas. Además, el rendimiento global de este paso y el siguiente fue un poco mayor cuando la oxidación del alcohol se llevó a cabo con dicho agente oxidante. La volatilidad de este aldehído aconsejó realizar directamente la siguiente reacción sobre el crudo resultante, después de separar el disolvente por destilación a presión atmosférica. El residuo así obtenido se adicionó lentamente sobre una disolución del magnesiano de **24**, formado por tratamiento de este bromuro **24** con Mg a -60 °C, obteniéndose el undeca-1,9-dien-5-ol (**23**) con un rendimiento del 55%.

⁶⁴ Becker, D.; Nagler, M.; Sahali, Y.; Haddad, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4537.

⁶⁵ Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Letters* **1975**, *31*, 2647

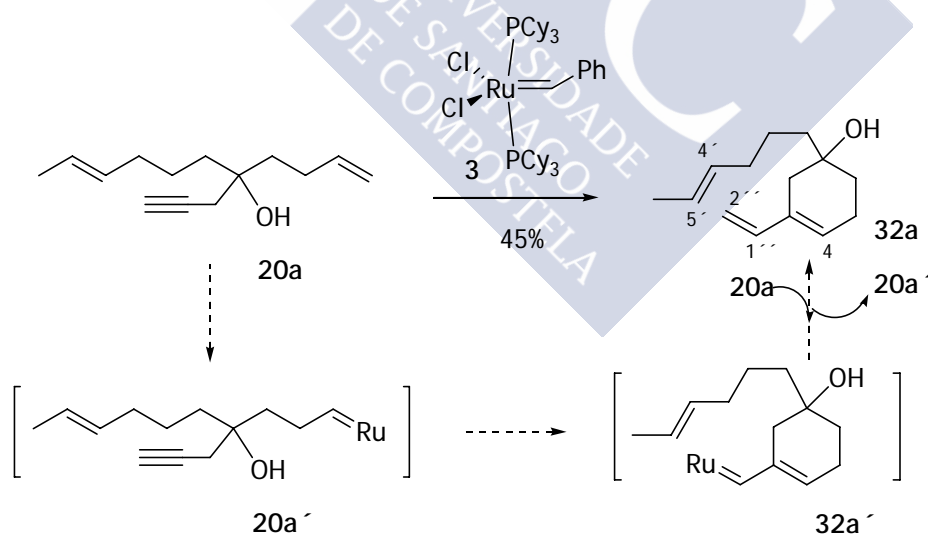
⁶⁶ El carácter ligeramente ácido del PCC puede ser modificado añadiendo a la mezcla de reacción acetato sódico (1 equivalente), con lo que se aumenta la reactividad en la oxidación de alcoholes: Agarwal, S.; Tiwari, H. P.; Sharma, S. P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4417.

⁶⁷ Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Letters* **1975**, *5*, 399.

⁶⁸ (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651; (b) Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480. (c) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.

La oxidación del alcohol **23** con PDC dio lugar a la formación de la undeca-1,9-dien-5-ona (**22**) con un rendimiento del 73%. La adición de esta cetona sobre una disolución de bromuro de propargilmagnesio, preparada previamente por tratamiento del Mg en Et₂O y en presencia de HgCl₂,⁶⁹ con unas gotas de dibromoetano y posterior adición del bromuro propargílico, condujo al dienino deseado **20a**, con muy buen rendimiento.

Una vez obtenido el dienino **20a**, dicho compuesto se sometió a las condiciones de metátesis, utilizando como catalizador un 20% del complejo **3**, y alta dilución (3.5 mM). El calentamiento a reflujo en CH₂Cl₂ dio lugar a un nuevo compuesto, con un rendimiento del 45%, visible a la luz UV y que fue identificado como el trieno cíclico **32a** en base a los datos de RMN (esquema 27). Las señales características del dieno conjugado aparecen como un doble doblete a 6.38 ppm (H-1''), un triplete a 5.77 ppm (H-4) y un multiplete a 4.99 ppm (H-2''). A 4.99 ppm puede verse otro multiplete, correspondiente a los 2 H de la olefina que no ha reaccionado. Este compuesto es el resultante de una ciclación enínica en la que el intermediario carbénico **32a'** no es capaz de ciclar para dar lugar al compuesto bicíclico esperado, y debe seguir reaccionando con más compuesto **20a** para conducir al producto de reacción observado, **32a**, y, de nuevo, al intermediario carbénico **20a'**, que continúa con el ciclo catalítico. La utilización de benceno tampoco condujo al producto deseado ni produjo cambios significativos en los resultados finales.

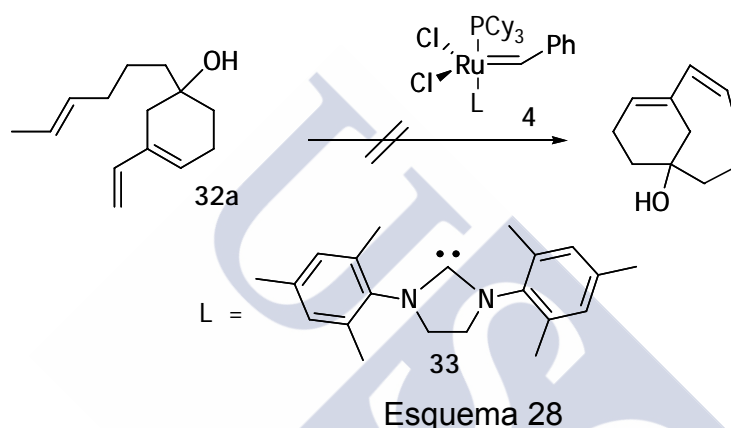


Esquema 27

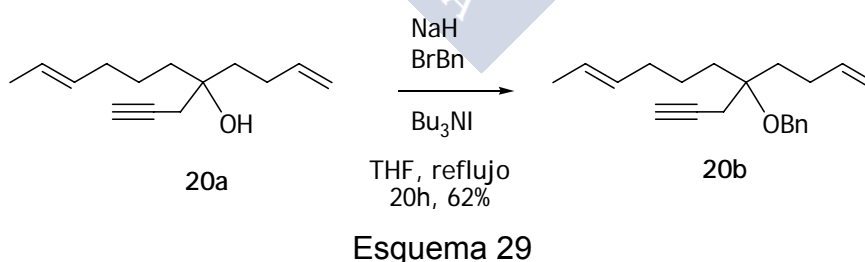
Ante la dificultad de formar anillos de ocho miembros con el catalizador **3**, decidimos probar uno de los nuevos catalizadores de rutenio con el sustrato **32a**. De

⁶⁹ La adición de HgCl₂ es para disminuir la formación del aleno: (a) Larock, R. C. *Tetrahedron* **1982**, 38, 1713; (b) Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*; Springer: Berlín, **1985**.

la nueva generación de catalizadores que contienen ligandos N-heterocíclicos, decidimos utilizar el complejo **4** por ser el más accesible sintéticamente^{42c}. Dicho complejo incorpora un ligando de tetrahydroimidazol (1,3-dimesitil-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno,⁷⁰ (**33**, esquema 28), que presenta mayor basicidad que su análogo insaturado, lo cual se traduce en un incremento de la actividad del catalizador. En este caso se empleó un 20% del complejo **4**, e igual que antes, alta dilución (3.5 mM), observándose la desaparición de la sustancia de partida, y formándose una mezcla compleja de sustancias imposibles de identificar, sin que se pudiera detectar el biciclo [5.3.1] deseado. Este resultado confirmaba la poca predisposición conformacional del compuesto **32a** para ciclar.



A pesar de que está demostrada la compatibilidad del catalizador **3** con grupos hidroxilo, decidimos probar la reacción de ciclación sobre un sustrato en donde el alcohol estuviese protegido. Aun no siendo demasiado sencilla la protección de hidroxilos terciarios, conseguimos introducir un grupo bencilo,⁷¹ mediante el tratamiento con NaH y BrBn en presencia de Bu₄NI (esquema 29), dando lugar al éter **20b** con un 62% de rendimiento.



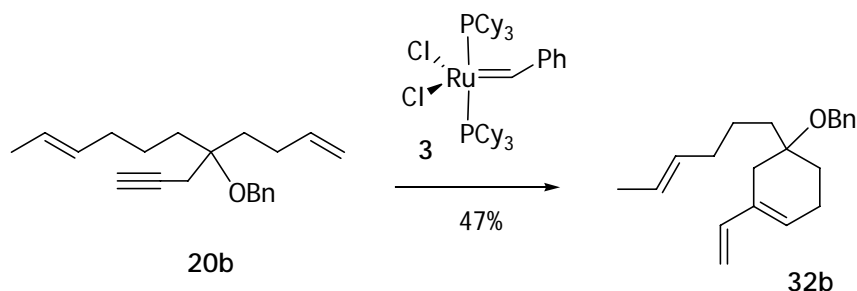
La reacción del dienino **20b** en las mismas condiciones de metátesis que el **20a** dio lugar a los mismos resultados, obteniéndose el derivado ciclohexénico **32b**

^{42c} Scholl, M.; Trnka, T.M.; Morgan, J.P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2247.

⁷⁰ Arduengo, A. J.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11027.

⁷¹ (a) Kanai, K.; Sakamoto, I.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 1529. (b) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 39, 3535.

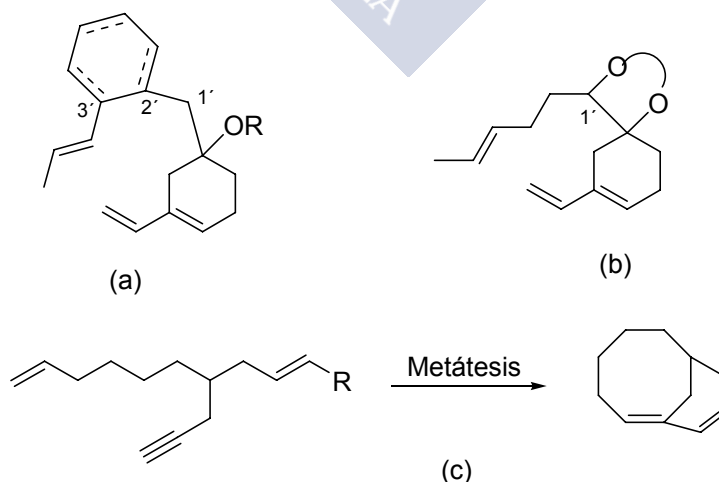
con un rendimiento similar, y confirmando que el hidroxilo libre no afecta a la reacción de metátesis (esquema 30).



Esquema 30

Podemos concluir, por tanto, que el dienino **20** no tiene las suficientes restricciones geométricas que orienten de forma adecuada a los grupos vinilo para favorecer la formación del sistema bicíclico. Los precedentes ya mencionados^{50,51} sobre la formación de compuestos cíclicos con anillos de ocho miembros, corroboran que requieren una preorganización del sustrato, ya que las reacciones de metátesis tienen, en muchas ocasiones, una gran dependencia cinética a la hora de formar anillos de tamaño mediano.

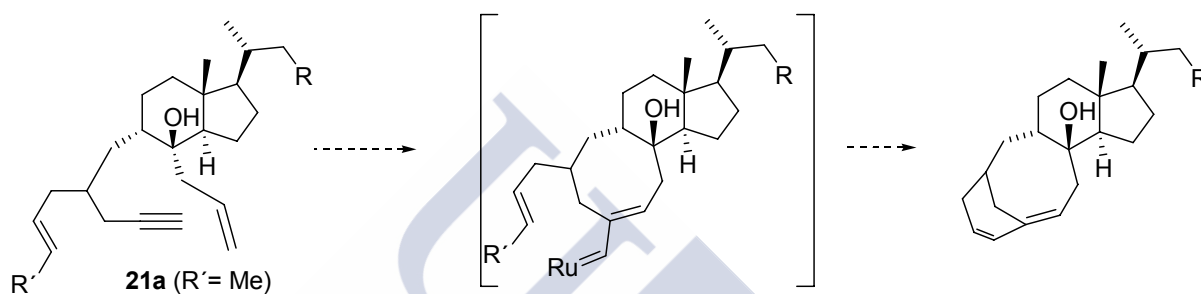
Debemos seguir estudiando esta estrategia, pero introduciendo restricciones conformacionales que preorganicen al sustrato y favorezcan la formación del sistema bicíclico. Una posible solución podría ser mediante la introducción de un anillo en la cadena alquílica, como p.ej. un anillo de benceno en las posiciones 2' y 3' (esquema 31a) o la introducción de un grupo hidroxilo, que posee el Taxol, en la posición 1' y que podamos unir con el hidroxilo terciario vecino (esquema 31b). Otra posible alternativa sería invertir el orden de ciclación, formando en primer lugar el anillo de 8 miembros y acabando con la formación del anillo de 6 miembros, termodinámicamente más favorable (esquema 31c).



Esquema 31

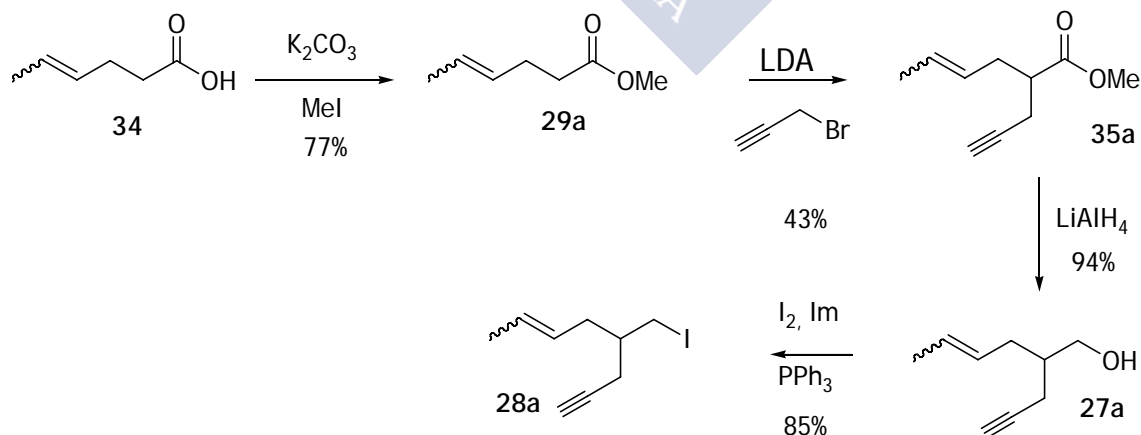
5.2. SÍNTESIS DEL DIENINO 21a, QUE POSEE EL SISTEMA DE ANILLOS ESTEROIDAL. RESULTADOS

A la vista de las dificultades que implicaban las ciclaciones en la primera ruta, decidimos evaluar la segunda estrategia, en la que la ciclación dienínica formaría en primer lugar el ciclo de ocho miembros, mientras que en la segunda etapa se formaría el anillo de seis miembros (esquema 32). Para este estudio se empleó el sistema bicíclico **CD** característico de los esteroides, ya que anteriores trabajos llevados a cabo en nuestro grupo de investigación mostraban la buena predisposición de sustratos dienínicos que poseen este sistema, a formar ciclooctenos mediante RCM.⁶³



Esquema 32

De acuerdo con el análisis retrosintético indicado anteriormente (esquema 25, pág. 34), el sistema dienínico **21** se prepararía a partir de la cetona **26** y un haluro derivado del alcohol **27**. En primer lugar decidimos estudiar el dienino **21a** (esquema 33), en el que el grupo R' fuese un grupo metilo (R' = Me), cuya preparación se llevaría a cabo a partir del ácido 4-hexenoico, que se vende como una mezcla de isómeros *cis/trans*, pero que no debería afectar significativamente, ya que en la reacción de metátesis se pierde este etileno terminal, y no hay ningún precedente en el que se muestre que la reactividad de la olefina dependa de su geometría.

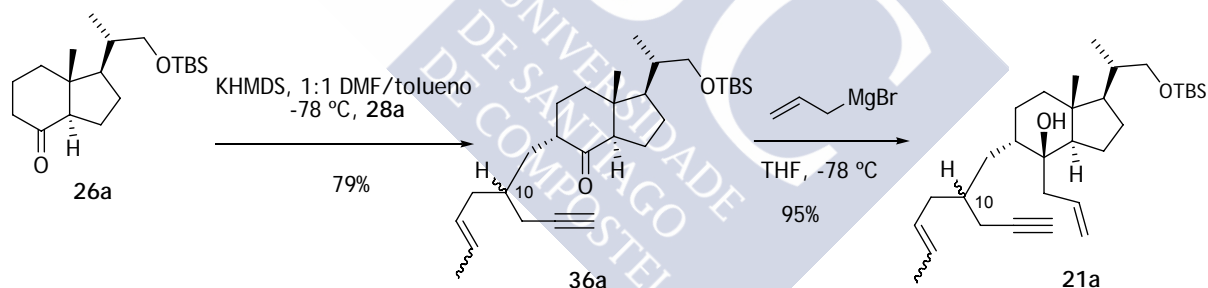


Esquema 33

⁶³ Codesido, E. M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1483.

El tratamiento de **34** con MeI y K₂CO₃ dio lugar al correspondiente éster metílico **29a** con rendimiento del 77%, que, tras tratamiento con LDA a -60 °C, seguido de adición del bromuro propargílico condujo al compuesto **35a**. La reducción con hidruro de litio y aluminio en Et₂O nos permitió obtener el alcohol **27a** con muy buen rendimiento. La formación del yoduro se llevó a cabo por tratamiento de este alcohol con I₂, imidazol y trifenilfosfina, obteniéndose **28a** con un 85% de rendimiento.

La adición del yoduro **28a** sobre el enolato cinético de la cetona **26a**⁷² previamente formado, utilizando como base KHMDS en una mezcla DMF/tolueno a -78 °C,⁷³ condujo al producto esperado **36a**, como una mezcla inseparable de los dos diastereoisómeros, con un 79% de rendimiento (esquema 34). Anteriores estudios llevados a cabo en nuestro grupo de investigación mostraban que en la alquilación de cetonas de tipo **26** con yoduros, tenía lugar un ataque axial del enolato por la cara menos impedida, siendo de destacar que no se observaba epimerización.⁷⁴ La posterior adición de una disolución de bromuro de alilmagnesio en THF sobre la cetona obtenida dio lugar a una mezcla inseparable de dieninos epiméricos en C10, **21a**, con un 95 % de rendimiento. Los estudios mencionados anteriormente a partir de experimentos bidimensionales de resonancia de protón y la observación de efecto nOe confirman que en sistemas de este tipo el grupo alilo se introduce por la cara β del biciclo, dando lugar al isómero *cis*.⁷⁵



Esquema 34

La mezcla epimérica obtenida, **21a**, se sometió a las condiciones de metátesis, utilizando como catalizador el complejo **3**, en alta dilución en CH₂Cl₂, dando lugar, tras 11 horas a reflujo, a una mezcla de tres compuestos, con un

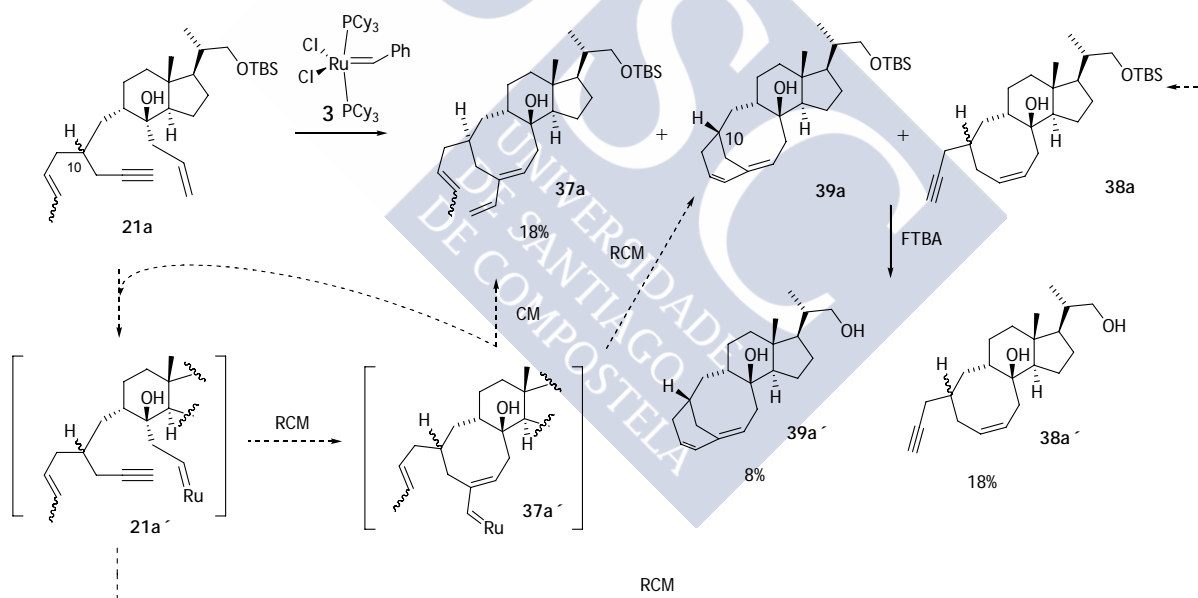
⁷² (a) Inhoffen, H. H.; QuinKert, G.; Schutz, S.; Friedich, C.; Toher, E. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 781. (b) Lythgoe, B.; Roberts, D. A.; Waterhouse, I. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 2608. (c) Fernández, B.; Martínez Pérez, J. A.; Granja, J. R.; Castedo, L.; Mouriño, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3173. (d) Fall, Y.; Vitale, C.; Mouriño, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7337.

⁷³ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Mielgo, A.; Gonzalez, A.; Garcia, J. M.; Landa, C.; Lecumberri, A.; Linden, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3249.

⁷⁴ (a) Codesido, E.M. *Anticuerpos catalíticos, síntesis de un hapteno para la catálisis de un desplazamiento sigmatrópico 1,7 de hidrógeno*, Tesis doctoral, **2001**. (b) Garcia-Fandino, R.; Aldegunde, M. J.; Codesido, E. M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8281.

rendimiento global del 44% (esquema 35), en una relación 2:1:2, siendo el producto minoritario el compuesto deseado **39a**. Mientras que el compuesto **37a** (18%) se pudo obtener puro tras una cromatografía en columna, los compuestos **38a** y **39a** fueron inseparables. Sin embargo, la desprotección del grupo hidroxilo por tratamiento con FTBA, permitió su separación, comprobándose que uno de los productos era el compuesto tetracíclico deseado, **39a**. Dicho compuesto se identificó como un único estereoisómero en la posición 10, y las señales características de dicho producto como son los protones olefínicos a 6.17, 5.43 y 5.33 ppm, así como las de los protones del puente metilénico a 2.86 y 2.00 ppm, confirmaron dicha estructura.⁷⁵

Se observa, por tanto, que existen dos reacciones de metátesis que compiten: por un lado la diénica, entre las dos olefinas, y que da lugar al compuesto **38a**, y por otro lado la enínica y la dienínica, que conducen a la formación de los compuestos **37a** y **39a**, respectivamente. El intermediario **37a'**, generado tras la ciclación entre la olefina menos sustituida y el alquino, puede reaccionar con la segunda olefina para dar lugar al compuesto **39a**, o bien mediante una metátesis cruzada (CM) con el sustrato **21a**, regenerando el intermediario **21a'**, común a las tres rutas mecanísticas.



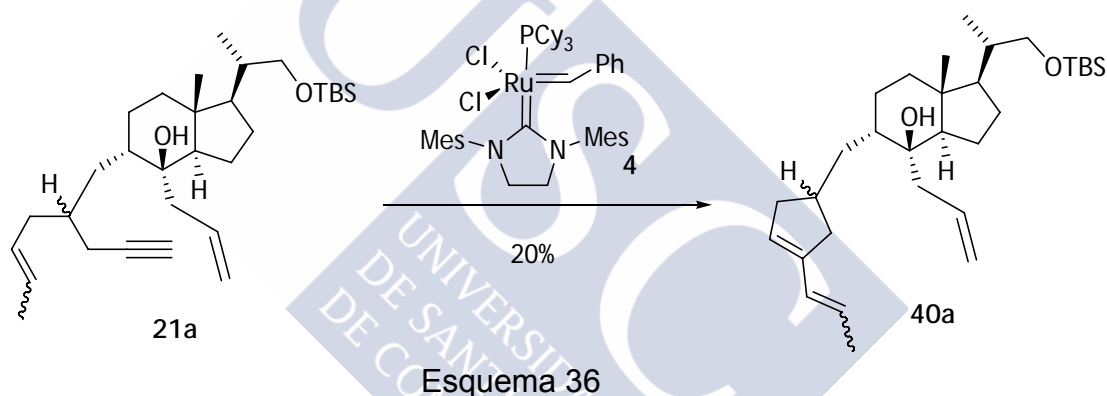
Esquema 35

La asignación de la estereoquímica de ambos compuestos, **37a** y **39a**, se ha realizado en base a los modelos teóricos, que parecen indicar que las restricciones estructurales en el isómero $\text{H}_{10-\alpha}$ impiden la segunda RCM para dar lugar al sistema policíclico, y por tanto, evoluciona, mediante una CM al sistema triénico **37a**. Por el

⁷⁵ En los experimentos de ^{13}C y DEPT no pueden verse todos los C en la mayoría de los ciclos de ocho miembros obtenidos. Se cree que esto es debido a la gran movilidad conformacional de este tipo de anillos.

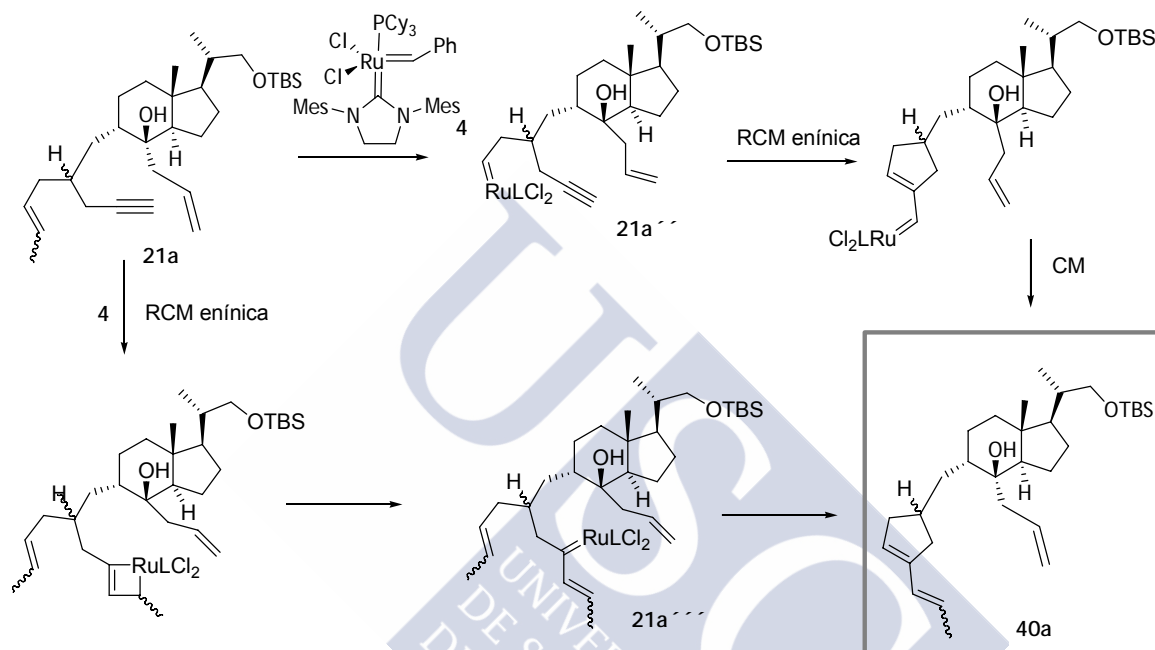
contrario, el epímero H₁₀-β sí puede dar lugar al compuesto deseado. Los intentos por confirmar la estereoquímica de ambos compuestos mediante experimentos de RMN bidimensionales fueron infructuosos, ya que no existen en ninguno de ellos señales características en el espectro de protón que permitan su identificación. La preparación del agente alquilante de forma enantioméricamente pura nos permitiría determinar de forma clara estas interpretaciones estructurales. De todas formas, antes de acometer estos estudios, creímos necesario optimizar el proceso de metátesis para disminuir la proporción de RCM diénica y mejorar el rendimiento de la obtención del compuesto **39a**.

En primer lugar decidimos estudiar el otro catalizador de Grubbs **4**. Así, el tratamiento del dienino **21a** con un 5% de este catalizador, dio lugar, tras 5 horas de calentamiento a reflujo en CH₂Cl₂, a un único producto cuyo R_f coincidía con la sustancia de partida pero que se diferenciaba de ésta en que absorbía radiación UV. Esta sustancia se identificó como el compuesto triénico **40a**, resultado de la reacción de metátesis enínica entre el alquino y la olefina más sustituida (esquema 36).



Desde el punto de vista mecanístico, en un principio pensamos que la formación de este producto suponía que el catalizador reaccionaba primero con el alquino y a continuación, con la olefina geoméricamente más próxima, formándose el anillo de cinco miembros, con independencia de la sustitución (esquema 37), ya que es sabido que estos catalizadores de segunda generación son menos sensibles a los impedimentos estéricos. Sin embargo, los estudios computacionales realizados durante la tesis, y que veremos más adelante, dejan abierta también otra alternativa que consiste en que el catalizador de segunda generación reaccione primero con el alqueno más sustituido y a continuación con el alquino, formándose, de igual modo, el anillo de cinco miembros. Si el catalizador reaccionase primero con el alquino, se generaría un rutenio alquilidénico, **21a'''**, que reaccionaría con una de las olefinas; en este caso, con la olefina que da el anillo más favorable, el de cinco miembros, a pesar de ser la más impedida. Si el catalizador reaccionase en primer lugar con el alqueno más sustituido, se generaría un complejo carbénico de rutenio, **21a''**,

que, de nuevo, podría reaccionar con la olefina menos sustituida, dando como resultado un anillo de ocho miembros, o bien con el alquino para dar lugar a un anillo de cinco miembros, lo que parece mucho más favorable. En ambos casos, la reacción se detiene en este punto a pesar de que se podría producir una segunda ciclación por metátesis diénica para formar un anillo de nueve miembros; tal vez, como en los estudios de formación de anillos de ocho miembros llevados a cabo en nuestro grupo de investigación, la presencia del anillo de cinco miembros introduce restricciones estéricas que impiden la ciclación.



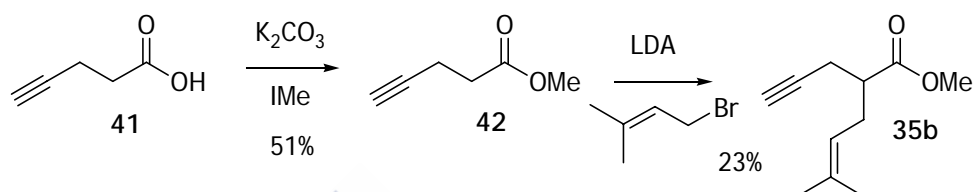
Esquema 37

5.3. INFLUENCIA DE LA DISUSTITUCIÓN EN EL ALQUENO. SÍNTESIS DEL DIENINO 21b. RESULTADOS

La siguiente modificación en este sistema consistió en aumentar la sustitución de una de las olefinas (la que debería reaccionar en último término) para evitar o disminuir la formación del compuesto **38**, de tal manera que una vez generado el metalcarbeno **21a'** (esquema 35, pág. 41), éste prefiriese reaccionar con el alquino en vez de con la olefina, evitando así la reacción de metátesis diénica. Para ello se decidió sintetizar un nuevo sustrato, en donde aumentaríamos la sustitución de dicha olefina con un metilo adicional (**21b**). El principal obstáculo de dicha modificación era que se podría dificultar todavía más la reacción de formación final del ciclo de seis miembros una vez estuviese formado el anillo de ocho.

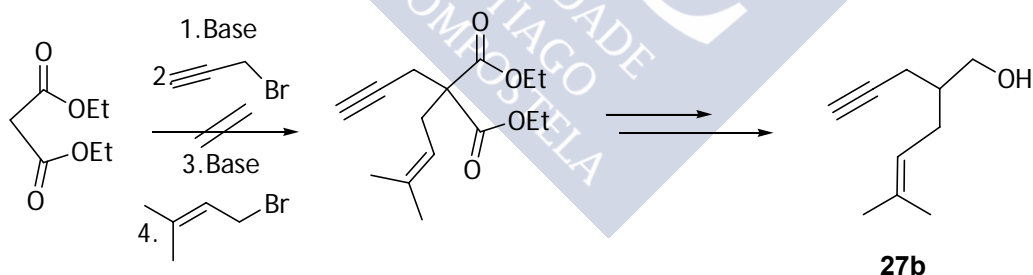
5.3.1. Preparación del agente alquilante 28b

Dado que el ácido 5-metil-4-hexenoico no es comercial, nos vimos obligados a variar el planteamiento sintético para la obtención del yoduro, respecto al caso anterior. Intentamos, en primer lugar, la alquilación del 4-pentinoato de metilo (**42**), obtenido a partir del ácido pentinoico comercial, por tratamiento con carbonato potásico, seguido de adición del correspondiente haluro alílico; sin embargo la adición de 1-bromo-3-metil-2-buteno dio lugar al producto de alquilación con muy bajo rendimiento (esquema 38).



Esquema 38

Dado que el precio del ácido 4-pentinoico es muy elevado, decidimos estudiar una síntesis más accesible del yoduro, **28b**, donde la sustancia de partida fuese más asequible económicamente y nos permitiese obtener elevadas cantidades de agente alquilante. Para ello utilizamos el malonato de dietilo, que mediante una doble alquilación, descarboxilación y reducción daría lugar al alcohol enínico **27b** (esquema 39).⁷⁶ Sin embargo, la monoalquilación del malonato de dietilo no resultó una tarea sencilla, ya que suele ir acompañada del producto dialquilado, cuya separación resulta bastante tediosa.^{76b}



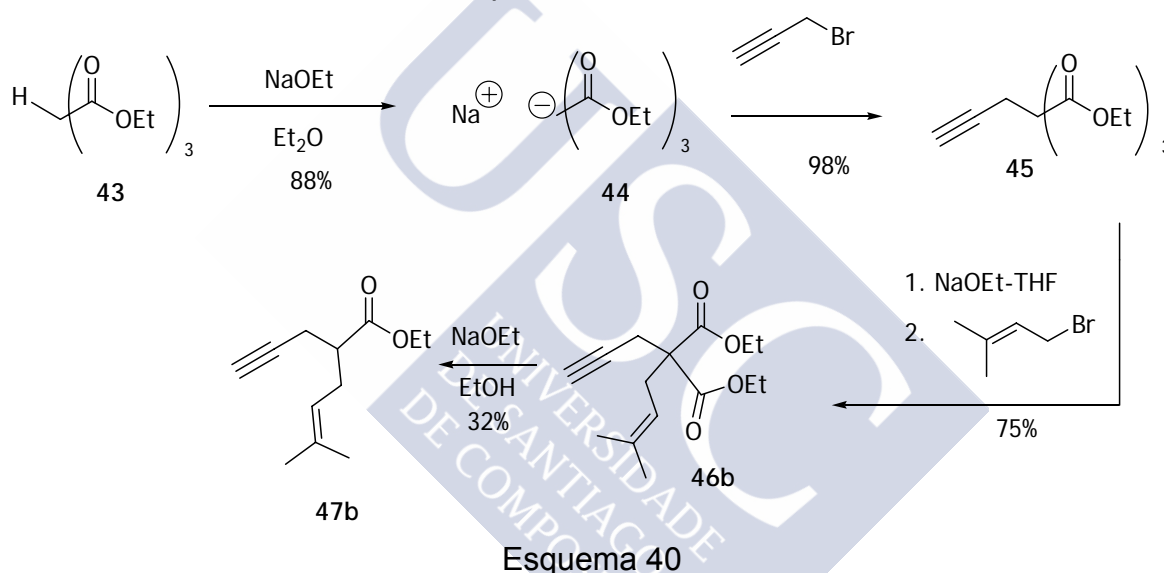
Esquema 39

Una alternativa a este problema consiste en emplear metanotricarboxilato de etilo (**43**), que una vez alquilado monodescarboxila fácilmente por simple tratamiento con NaOEt en THF,⁷⁷ formándose un enolato que se podría hacer reaccionar con el correspondiente bromuro alílico. De esta forma, la sal sódica del

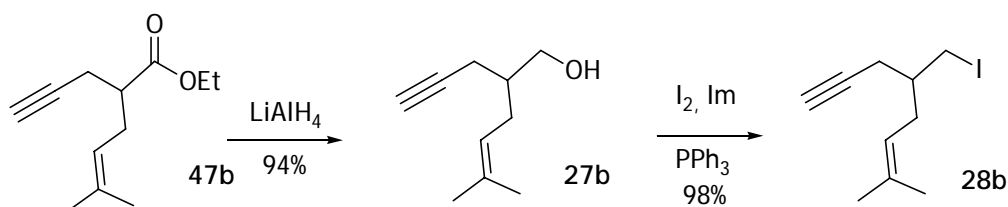
⁷⁶ (a) Dötz, K. H.; Popall, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5797. (b) Pearson, A. J.; Dubbert, R. A. *Organometallics* **1994**, *13*, 1656.

⁷⁷ (a) Woo, L. W. L.; Smith, H. J.; Barrell, K. J.; Nicholls, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 2549. (b) Padgett, H. C.; Csendes, I. J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3492.

metanotricarboxilato de etilo (**43**), generada por tratamiento de **43** con NaOEt, se hizo reaccionar con bromuro de propargilo conduciendo, tras destilación, al derivado monoalquilado **45** con un rendimiento cuantitativo. La monodescarboxilación de este triéster con NaOEt, en THF y reacción del enolato resultante con 1-bromo-3-metil-2-butenos dio lugar al compuesto **46b** con un rendimiento del 75% (esquema 40). La descarboxilación de **46b** se llevó a cabo mediante el tratamiento con NaOH, y el diácido resultante se calentó a 150 °C, sin embargo, en estas condiciones⁷⁸ no se formó el producto deseado. Posteriores estudios de descarboxilación, en agua, en medio ácido y a presión reducida tampoco condujeron a dicho producto. Sin embargo, el tratamiento con NaOEt/EtOH ó NaOMe/MeOH,⁷⁹ o el tratamiento con NaCl/DMSO⁸⁰ condujeron al producto deseado, pero en un rendimiento no demasiado elevado. Empleando como método de descarboxilación el tratamiento con NaOEt/EtOH, se obtuvo el compuesto **47b** con un 32% de rendimiento.



La reducción del éster **47b**, con LiAlH₄ condujo al alcohol **27b** con buen rendimiento (esquema 41). A continuación, dicho alcohol se trató con I₂, imidazol y trifenilfosfina, lo que dio lugar al yoduro **28b** con un rendimiento del 98%.



Esquema 41

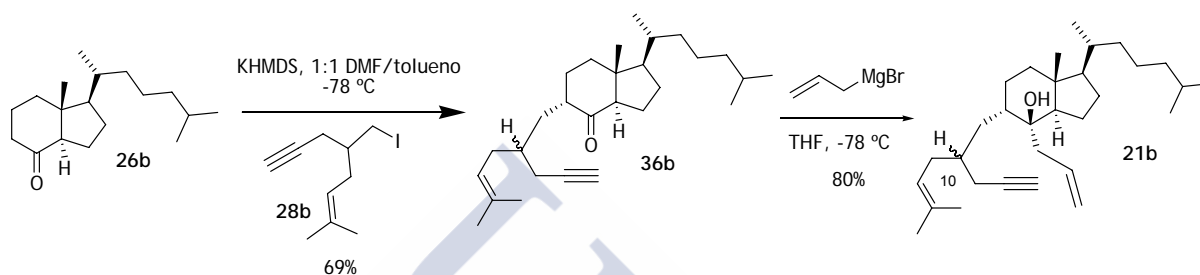
⁷⁸ Djung, J. F.; Hart, D. J.; Young, E. R. R., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5668.

⁷⁹ Keith, D. D.; Tortora, J. A.; Yang, R. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3711.

⁸⁰ Rubio, A.; Ezquerro, J.; Escribano, A. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 2171.

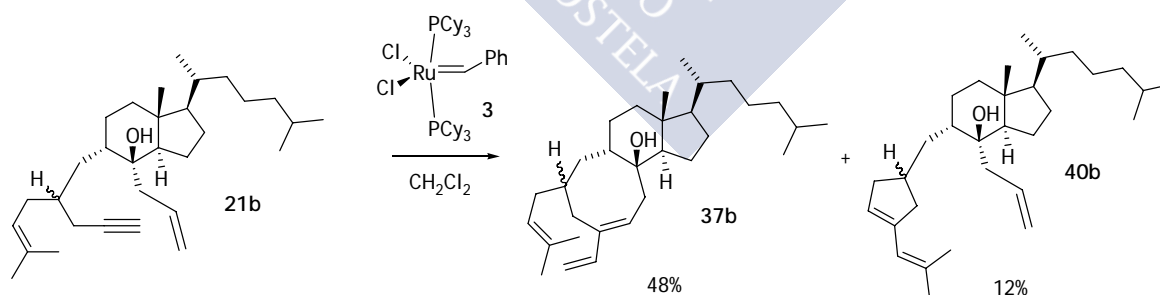
5.3.2. Obtención del dienino 21b. Reacción de metátesis

Una vez preparado el agente alquilante **28b**, se adicionó sobre el enolato cinético de la cetona **26b**⁸¹, previamente formado, utilizando como base KHMDS en una mezcla 1:1 de DMF /tolueno y a -78°C, dando lugar al producto deseado **36b** con un 69% de rendimiento (esquema 42). La posterior adición de una disolución de bromuro de alilmagnesio en THF sobre el compuesto **36b** condujo al dienino **21b** como una mezcla inseparable de epímeros en C10, con un rendimiento del 80%. De nuevo, la presencia de señales olefínicas a 5.83 y 5.03 ppm, y la del metilo Me-18 a 0.88 ppm, confirmaron la estructura propuesta.



Esquema 42

Cuando sometimos a la mezcla epimérica de dieninos, **21b**, a las condiciones de metátesis, utilizando como catalizador un 10% del complejo **3**, obtuvimos, tras 24 horas de reacción a reflujo en CH₂Cl₂, una mezcla de dos productos (esquema 43), en la que el mayoritario era el compuesto **37b**, con un rendimiento del 48%.⁸² Este compuesto es consecuencia de la reacción entre el alquino y el doble enlace menos sustituido. Sorprendentemente, el compuesto minoritario, **40b**, es derivado de la reacción entre el alquino y la olefina más sustituida, lo que nunca antes se había obtenido con el complejo **3**.



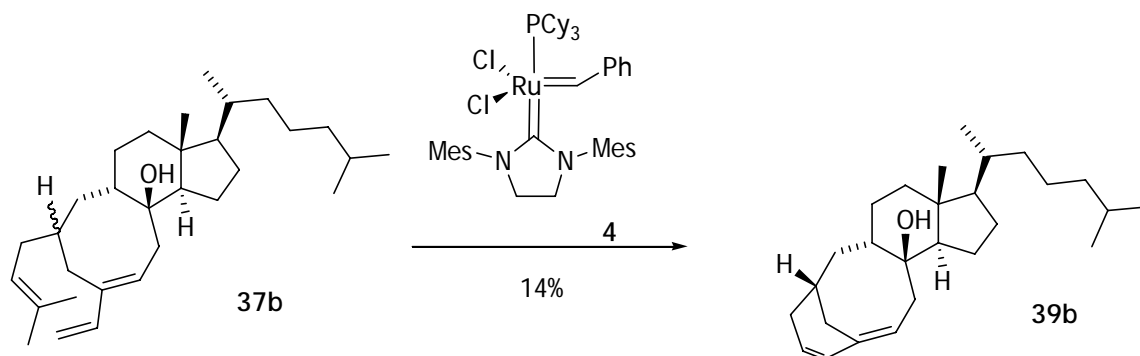
Esquema 43

Es probable que la presencia de los dos metilos en la olefina impidan la segunda ciclación utilizando el catalizador de Grubbs de primera generación. Con objeto de confirmar esta hipótesis, el compuesto **37b** se sometió nuevamente a las condiciones de metátesis, empleando como catalizador el complejo **4**, dando como

⁸¹ Mascareñas, J. L.; Sarandeses, L.; Castedo, L.; Mouriño, A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3485.

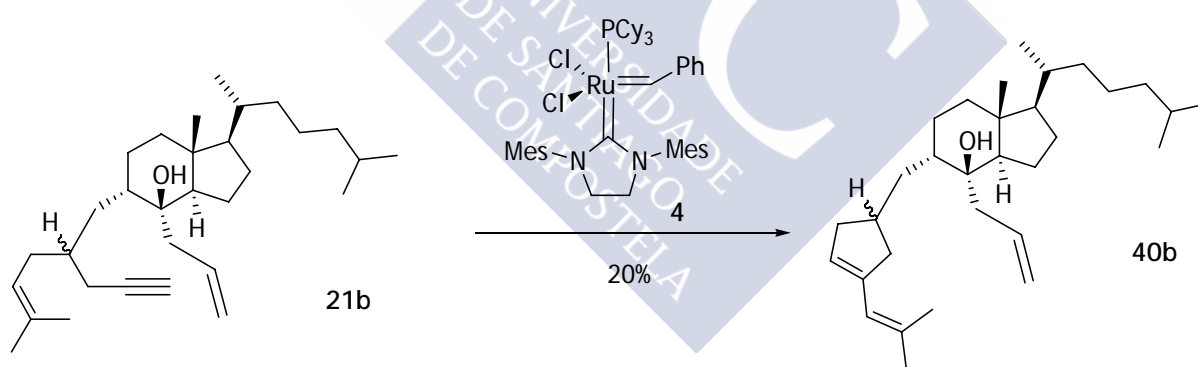
⁸² Suponemos que el compuesto **37b** es una mezcla (1:1) de diastereoisómeros.

resultado, tras 12 horas de reflujo en CH_2Cl_2 , el compuesto bicíclico deseado **39b**, pero sólo con un rendimiento del 14% (esquema 44).



Esquema 44

A continuación, sometimos la mezcla epimérica de dieninos, **21b**, a las condiciones de metátesis empleando como catalizador el complejo **4**. En este caso, tras 1 hora a reflujo en CH_2Cl_2 , no hubo variación con respecto al caso anterior (**21a**); el producto mayoritario que se obtuvo (**40b**) con un rendimiento del 20%, es el resultado de la reacción entre el triple enlace y la olefina más sustituida (esquema 45), lo que parece indicar, de nuevo, una preferencia del catalizador **4** a reaccionar inicialmente bien con el alquino, o bien con el alqueno más sustituido, en lugar de con la olefina terminal.



Esquema 45

5.4. ESTUDIOS SOBRE LA INFLUENCIA DEL TAMAÑO DEL SUSTITUYENTE EN DERIVADOS MONOSUSTITUIDOS. SÍNTESIS RACÉMICA DE LOS DIENINOS **21c** y **21d**. RESULTADOS

Los resultados obtenidos con los dieninos **21a** y **21b** indican que los sustituyentes presentes en el alqueno influyen mucho en la formación del biciclo deseado cuando llevamos a cabo la reacción de metátesis con el catalizador de Grubbs de primera generación. Hemos comprobado que aumentando la sustitución en el alqueno con otro grupo metilo éramos capaces de eliminar la formación del producto de la metátesis diénica. Estos resultados también indican que dichos sustituyentes juegan un papel determinante en la formación del segundo ciclo, de seis miembros, una vez se ha formado el anillo de ocho. Así pues, necesitábamos encontrar un dienino en el que se continuase dificultando la metátesis diénica, pero que, al mismo tiempo, no se impidiese la segunda ciclación que conduce al biciclo deseado. Una posibilidad podría ser la introducción de un sustituyente más voluminoso sobre la olefina, pero manteniendo el carácter monosustituido de la misma. Así pues, decidimos estudiar la metátesis de los dieninos **21c** y **21d**, que poseen un grupo etilo y un isopropilo, respectivamente, en lugar del metilo de **21a** sobre una de las unidades de alqueno. Esta sustitución, en principio, debería dificultar la reacción de metátesis no deseada entre las dos olefinas, y no constituir demasiado impedimento para la formación del biciclo.

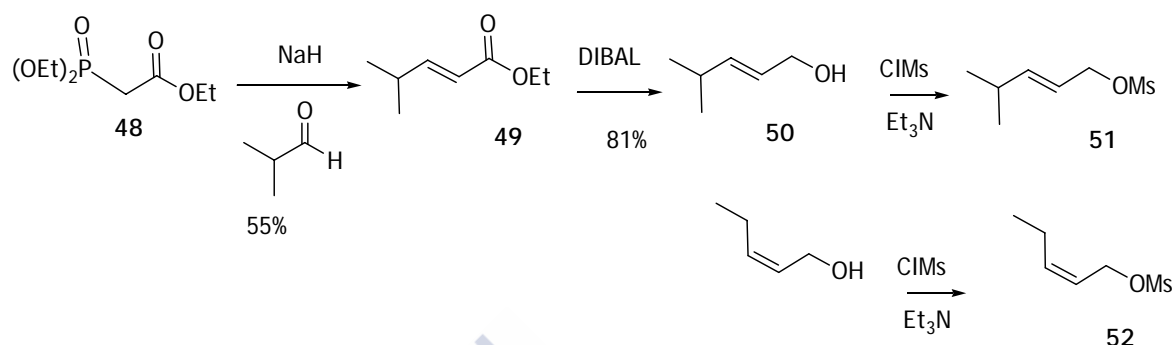
5.4.1. Preparación de los agentes alquilantes **28c** y **28d**

Continuando con la metodología desarrollada para el yoduro **28b**, preparamos en primer lugar los agentes alquilantes, que reaccionarán con la sal sódica del metanotricarboxilato de etilo. En el caso del yoduro **28d**, el bromuro alílico necesario para introducir el grupo isopropilo no es comercial, por lo que el agente alquilante **51** se preparó siguiendo las etapas que se indican en el esquema 46. El alcohol **50** se obtuvo a partir del 2-metilpropanal, mediante una reacción de Horner-Emmons⁸³ con el fosfonato **48**, seguida de reducción con DIBALH del éster resultante. Dicho alcohol presenta una geometría *trans*, característica del producto obtenido de la reacción de Horner-Emmons. Los intentos de formar el bromuro alílico correspondiente a partir de este alcohol, utilizando las condiciones típicas para esta transformación (CBr₄ y PPh₃)⁸⁴ fueron infructuosos. Como alternativa se preparó el mesilato **51** por tratamiento del alcohol **50** con trietilamina y cloruro de mesilo, obteniéndose el producto deseado, que es bastante inestable, y que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. En el caso del agente alquilante necesario para la

⁸³ (a) Williams, D. R.; Patnaik, S.; Clark, M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8463. (b) Marshall, J. A., Beaudoin, s. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6614.

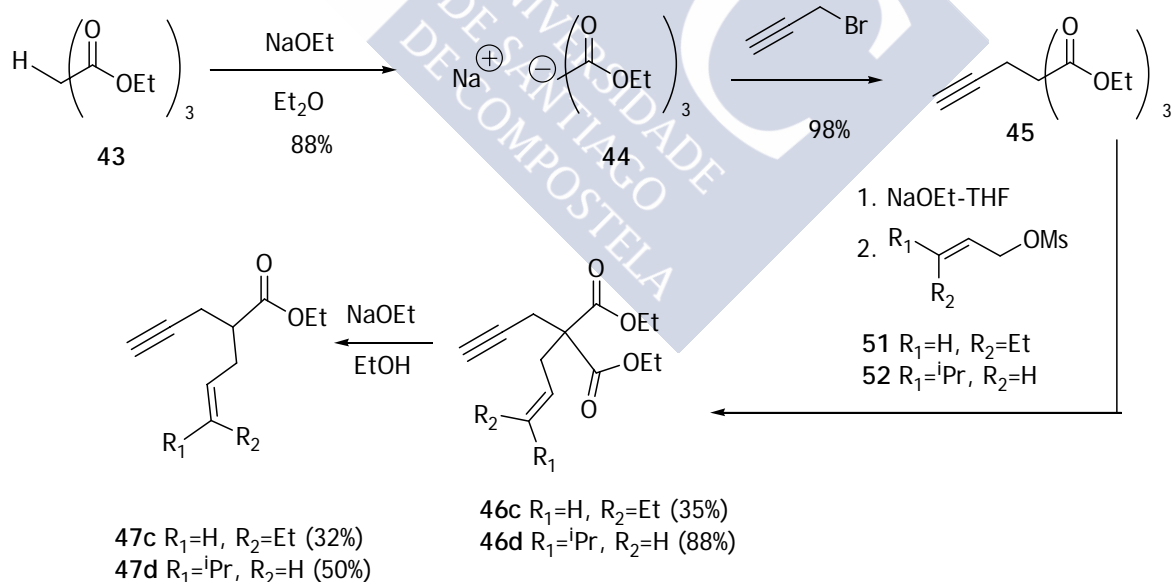
⁸⁴ Castro, B. R. *Org. React.* **1983**, 29, 1.

síntesis del dienino **21c**, a pesar de que el 1-bromo 2-penteno es comercial, su elevado precio hizo preferible intentar su obtención a partir del correspondiente alcohol, mucho más económico. Ante las dificultades que encontramos en la conversión de dicho alcohol en el bromuro alílico, decidimos sintetizar el mesilato **52**, que se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación.



Esquema 46

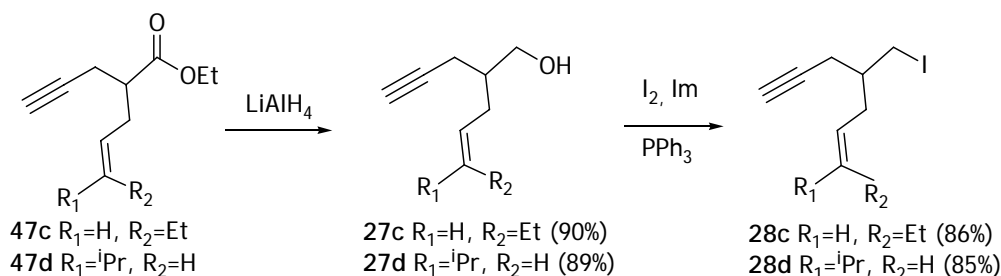
Siguiendo el mismo procedimiento utilizado en la preparación del dienino **21b**, la adición de los mesilatos **51** y **52**, recién preparados, sobre el enolato resultante de la descarboxilación del compuesto **45** *in situ*, condujo a la obtención de los compuestos **46c** y **46d** con rendimientos del 35 y 88%, respectivamente. A continuación, dichos compuestos se trataron con NaOEt/EtOH para dar lugar a los ésteres correspondiente, **47c** y **47d** con rendimientos moderados (esquema 47).



Esquema 47

La reducción de ambos ésteres, **47c** y **47d**, con LiAlH₄ condujo a los alcoholes **27c** y **27d**, respectivamente, con buenos rendimientos (esquema 48). Los yoduros **28b** y **28c** se obtuvieron por tratamiento de los alcoholes correspondientes con I₂,

imidazol y trifenilfosfina, y los rendimientos fueron del 86% y del 85%, respectivamente.

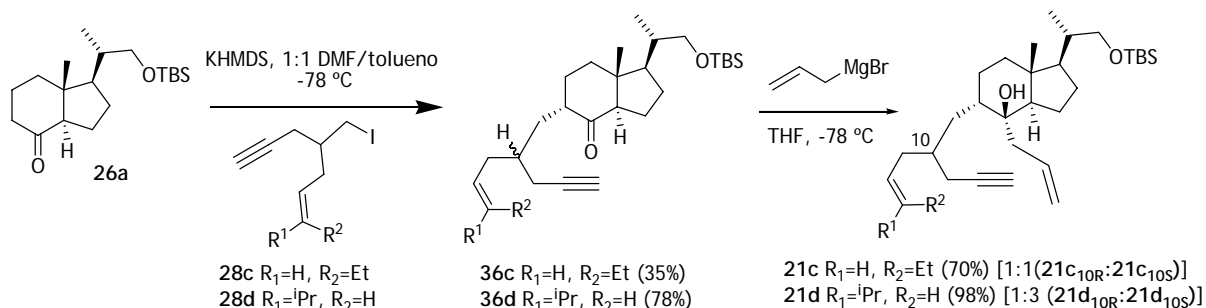


Esquema 48

5.4.2. Obtención de los dieninos **21c** y **21d**

Siguiendo los mismos pasos que para la preparación de los dieninos **21a** y **21b**, los yoduros **28c** y **28d** se adicionaron sobre el enolato cinético de la cetona **26a**, dando lugar a las cetonas **36c** y **36d**, respectivamente, con rendimientos del 35 y 78% en cada caso. A continuación cada una de estas cetonas se trató con una disolución de bromuro de alilmagnesio en THF. Sorprendentemente, en ambos casos, los epímeros en la posición 10 pudieron separarse por cromatografía en columna de gel de sílice. En el caso del compuesto **21c**, ambos epímeros se obtuvieron en una proporción 1:1 (**21c**_{10R}: **21c**_{10S}), mientras que en el caso del compuesto **21d** la proporción fue de 1:3 (**21d**_{10R}: **21d**_{10S}) (esquema 49).⁸⁵ Es de destacar que la proporción de epímeros **21d**_{10R}:**21d**_{10S} fue de 1:3 empleando 1.5 equivalentes de yoduro (rendimiento total 78%), y de 1:10 empleando 3 equivalentes de yoduro (rendimiento total 75%), lo que sugiere que uno de los enantiómeros del yoduro **28d** [**28d**-(*R*)] reacciona más rápido que el otro con el enolato (resolución cinética).

De esta forma, pudimos llevar a cabo la reacción de metátesis con los epímeros correspondientes por separado. La estereoquímica de cada uno de los dieninos no se pudo determinar en este momento mediante RMN.

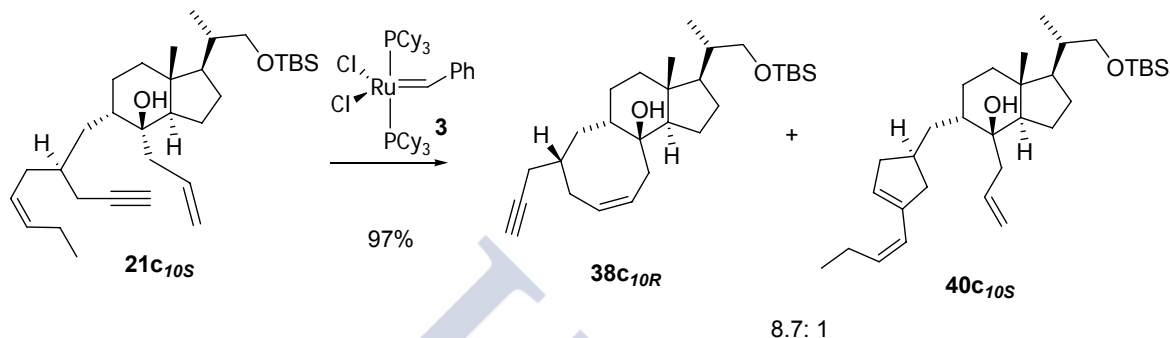


Esquema 49

⁸⁵ La utilización de la nomenclatura 10R o 10S indica la configuración de los epímeros en la posición 10, y cuya estereoquímica se determinó mediante la preparación enantioselectiva de los agentes alquilantes por separado, como se verá más adelante.

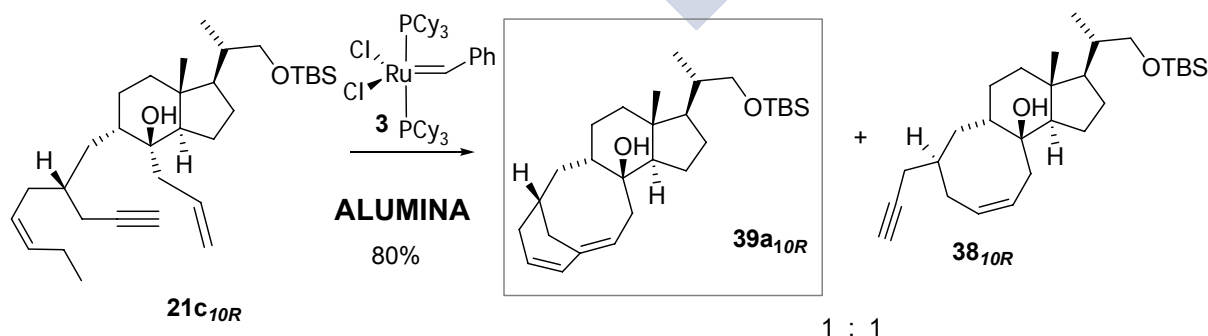
5.4.3. Resultados de la reacción de metátesis con el dienino **21c**

Cuando sometimos el epímero **21c_{10S}** a las condiciones de metátesis empleando el catalizador de Grubbs de primera generación, **3**, se obtuvo un producto mayoritario, **37c_{10S}**, resultado de la reacción de metátesis entre la olefina menos sustituida y el alquino, y un producto minoritario, **40c_{10S}**, resultado de la reacción de metátesis entre el triple enlace y la olefina más sustituida, en una relación próxima a 9:1 y con un rendimiento global del 97% (esquema 50).



Esquema 50

Por otro lado, cuando tratamos el otro epímero, **21c_{10R}** en las mismas condiciones, se obtuvieron dos productos en proporciones semejantes, con un rendimiento global del 80%. Uno de ellos es el resultado de la reacción de metátesis diénica, **38_{10R}**, mientras que el otro, **39a_{10R}**, es el producto bicíclico deseado (esquema 51). Hay que mencionar que el rendimiento de la reacción aumentó considerablemente cuando la purificación de este producto se realizó con alúmina neutra $[\text{Al}_2\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}(8\%)]$, en lugar de con gel de sílice.⁸⁶ Desconocemos exactamente el motivo de las diferencias tan apreciables en los rendimientos de estas reacciones, ya que el compuesto bicíclico, una vez separado del crudo de la reacción se puede purificar en gel de sílice sin pérdida apreciable de producto, derivada de su descomposición.



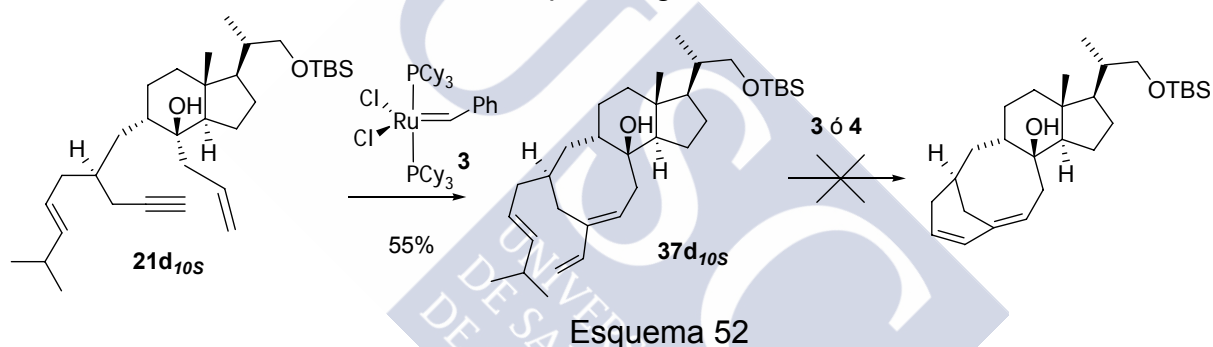
Esquema 51

⁸⁶ El empleo de gel de sílice en la purificación permitió obtener el biciclo deseado, **39a_{10R}** con un rendimiento de sólo un 9%.

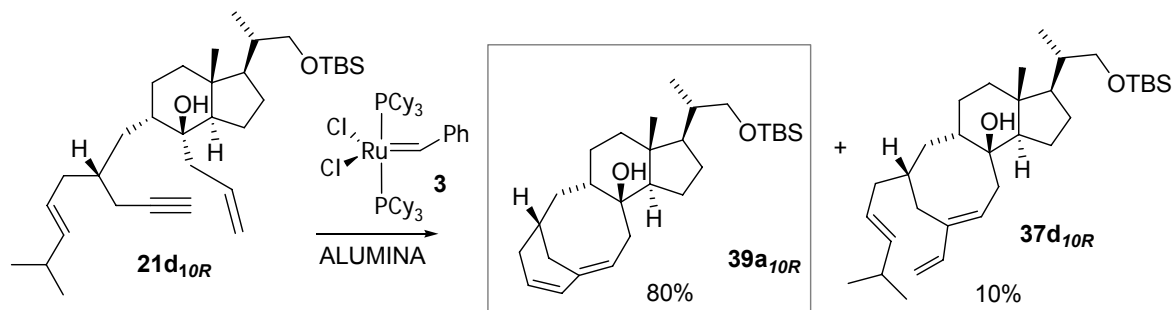
Así pues, habíamos conseguido la preparación del esqueleto policíclico del Taxol mediante una reacción de metátesis de dieninos, en una única etapa y con un rendimiento considerablemente bueno, el 40%. A pesar de ello, casi la mitad de la sustancia de partida se perdía en la formación del producto de metátesis diénica, **38**_{10R}.

5.4.4. Resultados de la reacción de metátesis con el dienino **21d**

Cuando sometimos el epímero **21d**_{10S} a las condiciones de metátesis empleando el catalizador de Grubbs de primera generación, **3**, se obtuvo un único producto, **37d**_{10S}, resultado de la reacción de metátesis entre el alquino y la olefina menos sustituida, pero en donde el segundo ciclo no se había formado (esquema 52). Además, el tratamiento del compuesto resultante, **37d**_{10S}, con el catalizador de Grubbs de primera generación (**3**) o de segunda generación (**4**) no condujo al producto de ciclación deseado, confirmando que dicho epímero es incapaz de ciclar, debido a la tensión anular introducida por la rigidez del sistema bicíclico CD.



El tratamiento del segundo epímero, el **21d**_{10R}, dio lugar, como producto mayoritario, al biciclo deseado, con un rendimiento del 80%. En estas condiciones, también se obtuvo una pequeña proporción de producto **37d**_{10R}, en el que el proceso *tandem* parece no haber llegado hasta el final, deteniéndose en el intermedio triénico (esquema 53).



Es de destacar que cuando sometimos a los dieninos **21d**_{10R} y **21d**_{10S} a las

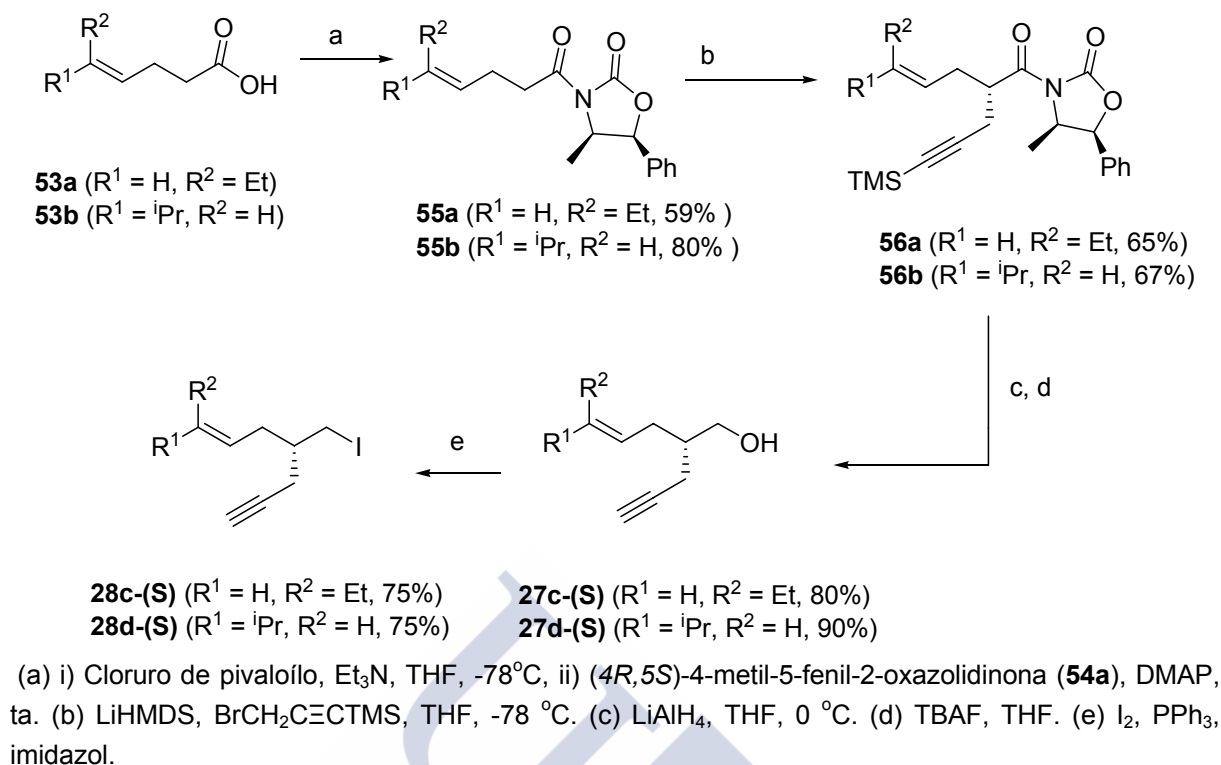
condiciones de metátesis empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación, no obtuvimos los productos ciclopentenil triénicos análogos a los encontrados en estas condiciones con los dieninos **21a** y **21b**, sino una mezcla compleja de compuestos, imposibles de identificar. En todos los casos, el empleo de benceno como disolvente alternativo en las reacciones de metátesis, no produjo variaciones significativas en los resultados finales.

5.5. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE LOS DIENINOS **21c** y **21d**. DETERMINACIÓN DE LA ESTEREOQUÍMICA

Como ya se ha comentado anteriormente, con el fin de determinar la estereoquímica de los dieninos y de los productos obtenidos en la reacción de metátesis, decidimos llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de los yodoeninos **28c-(R)**, **28c-(S)** y **28d-(S)** y utilizarlos en la preparación de los correspondientes dieninos **21c_{10S}**, **21c_{10R}** y **21d_{10R}**, respectivamente. La preparación enantioselectiva de los agentes alquilantes se llevó a cabo utilizando las oxazolidinonas de Evans como auxiliares quirales.⁸⁷ La reacción entre el ácido (4Z)-4-heptenoico (**53a**) con cloruro de pivaloilo seguida del tratamiento *in situ* con la (4R,5S)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (**54a**) condujo al compuesto **55a** (esquema 54). A continuación, el enolato de **55a** (generado con LiHMDS) se hizo reaccionar con 1-bromo-3-trimetilsililpropino a -78 °C, obteniéndose la correspondiente oxazolidinona propargílica **56a**, con un exceso diastereomérico > 90%. Ambos diastereoisómeros se separaron fácilmente mediante una cromatografía en columna. El isómero mayoritario se redujo con hidruro de litio y aluminio, y tras su desililación con fluoruro de tetrabutilamonio condujo al alcohol **27c-(S)**. El tratamiento de este alcohol con I₂, trifenilfosfina e imidazol proporcionó el yoduro **28c-(S)** con un rendimiento del 75%. El yoduro **35d-(S)** se preparó de forma análoga a partir del ácido (4E)-6-metil-4-heptenoico (**53b**)⁸⁸, con rendimientos similares.

⁸⁷ (a) Less, S. L.; Handa, S.; Millburn, K.; Leadlay, P. F.; Dutton, C. J.; Staunton, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3515; (b) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835; (c) Ager, D. J.; Allen, D. R.; Schaad, D. R.; *Synthesis* **1996**, 1283.

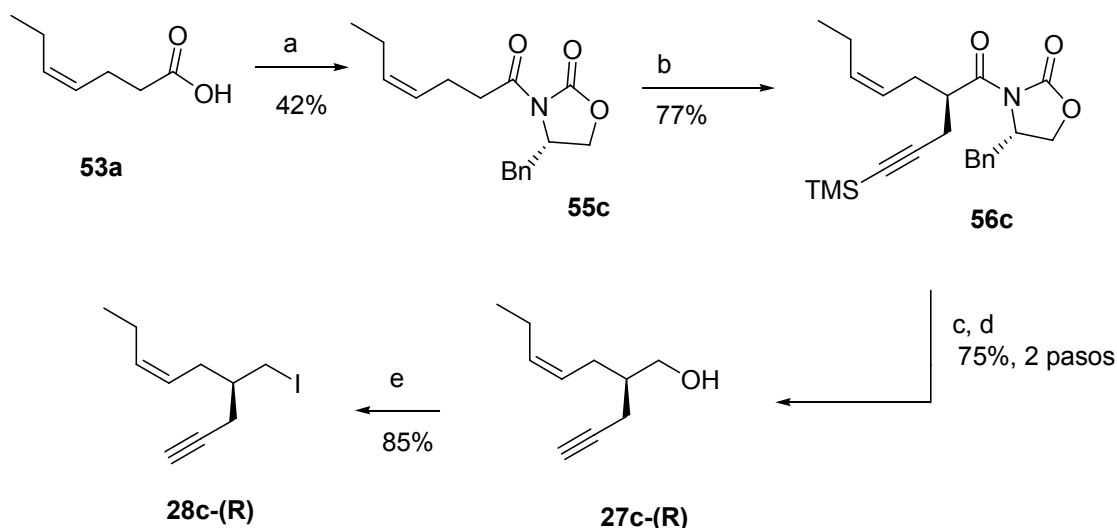
⁸⁸ Kaga, H.; Goto, K.; Takahashi, T.; Hino, M.; Tokuhashi, T.; Orito, K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8451.



Esquema 54

La utilización de dichos yoduros, **28c-(S)** y **28d-(S)** en la alquilación del enolato cinético de la cetona **26a**, seguida de alilación de la cetonas resultantes, condujo a los productos que presentan R_f y características espectroscópicas idénticas a los isómeros **21c_{10R}** y **21d_{10R}**, respectivamente. La reacción de metátesis de estos dieninos dio lugar exactamente a los mismos productos que se habían obtenido a partir de la mezcla racémica de yoduros **28c** y **28d**, respectivamente (esquemas 51 y 53, pág. 51-53), conduciendo, como hemos visto, al bicyclo deseado, en mayor o menor proporción.

Para demostrar definitivamente que los dieninos con configuración 10*S* no conducían al producto deseado, llevamos a cabo la síntesis del dienino **21c_{10S}** a partir del yoduro **28c-(R)**, enantioméricamente puro. Para ello, preparamos el enantiómero **28c-(R)** de forma análoga a como habíamos obtenido los otros yoduros quirales, pero empleando en este caso la (4*S*)-4-benzil-2-oxazolidinona (**54b**) como auxiliar quiral⁸⁷ (esquema 55). La alquilación del enolato de **55c** transcurre con un exceso diastereomérico superior al 90%.

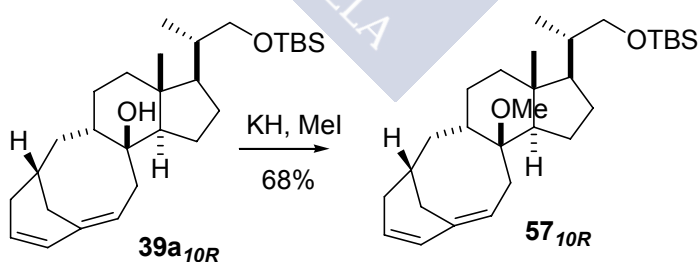


(a) i) Cloruro de pivaloilo, Et_3N , THF, -78°C , ii) (4*S*)-4-benzil-2-oxazolidinona (**54b**), DMAP, ta. (b) LiHMDS , $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CTMS}$, THF, -78°C . (c) LiAlH_4 , THF, 0°C . (d) TBAF, THF. (e) I_2 , PPh_3 , imidazol.

Esquema 55

De igual forma, la alquilación del enolato potásico de **26a** con el yoduro **28a-(R)**, seguida de alilación, condujo a un dienino, **21c_{10s}**, cuyo R_f y características espectroscópicas son idénticas al obtenido partiendo de la mezcla racémica de yoduros. Cuando sometimos a ese dienino a las condiciones de metátesis habituales también obtuvimos los mismos productos que habían sido observados anteriormente (esquema 50, pág. 51), confirmando nuevamente que la restricción conformacional debida a la rigidez del sistema tricíclico esteroideal impide la adecuada aproximación del intermedio metalocarbénico a la otra olefina que permitiría su ciclación.

La prueba definitiva de la estereoquímica del producto final se obtuvo cuando se consiguió cristalizar (en cloroformo/hexano) el taxoesteroide **57_{10R}**, obtenido por alquilación del compuesto **39a_{10R}** con KH y MeI (esquema 56).



Esquema 56

Los datos de rayos X muestran, como puede verse en la figura 1, el sistema bicíclico [5.3.1] undecadieno tipo taxano esperado con un doble enlace en la cabeza de puente, y una configuración *R* en el carbono C10, donde el hidrógeno de dicho carbono se encuentra en *cis* al grupo metoxilo del carbono C8 y al hidrógeno del carbono C9.

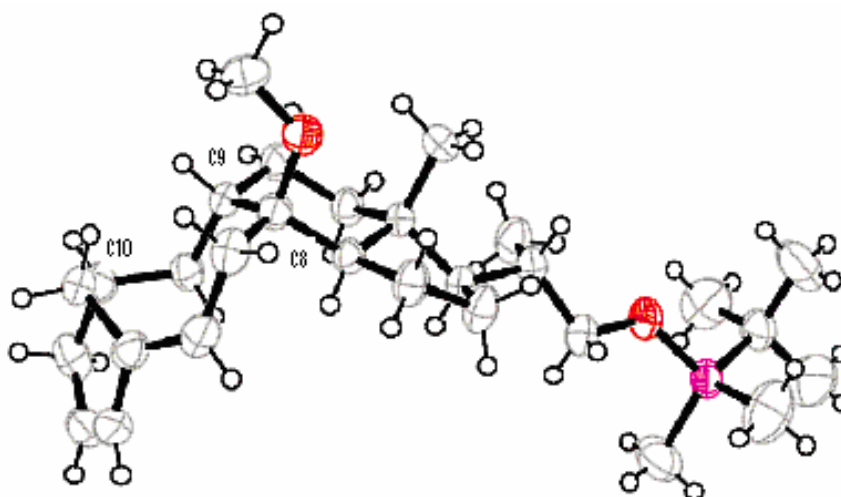


Figura 1: Representación de RX para el compuesto **57_{10R}**

6. CONCLUSIONES

1. Con el objetivo de formar el esqueleto policíclico característico de los taxanos mediante una metátesis de dieninos, se han diseñado y estudiado dos rutas dienínicas alternativas, preparando diversos compuestos dienínicos y estudiando sus reacciones de metátesis utilizando los catalizadores de rutenio desarrollados por Grubbs de primera y segunda generación (**3** y **4**, respectivamente).

2. El sistema dienínico más sencillo (**20**), sometido a condiciones de metátesis no condujo al sistema bicíclico 6-8 deseado, sino que la reacción se detuvo en la formación del anillo de seis miembros.

3. Utilizando un sistema dienínico que posee el sistema CD de los esteroides, y que actúa como molde para preorientar al sustrato, fue posible obtener, aunque en bajo rendimiento, el biciclo [5.3.1] característico de los taxanos. El sustrato de partida posee una preorganización y una estereoquímica bastante bien definida, por lo que se concluye que este es un factor clave para que se produzca la metátesis *tandem* de dieninos.

4. Junto con el producto policíclico deseado, también se obtuvo el producto de ciclación diénica como producto mayoritario, cuya formación se redujo cuando se prepararon sustratos con una de las olefinas más impedida estéricamente ($R_1=Me$, $R_2=Me$; $R_1=H$, $R_2=Et$ y $R_1=iPr$, $R_2=H$; siendo R_1 y R_2 los sustituyentes en el alqueno). Los que conducen a mejores resultados son $R_1=iPr$, $R_2=H$, no obteniendo en este caso cantidades apreciables del producto de la metátesis diénica.

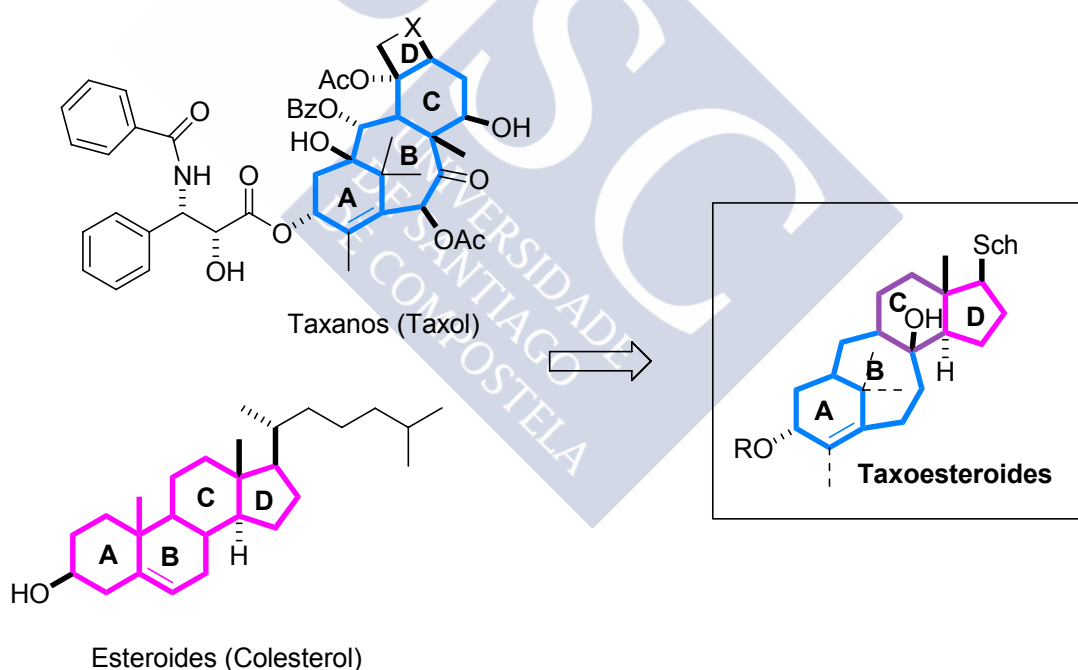
5. La utilización de olefinas más impedidas bloquearon la formación del sistema policíclico del Taxol, deteniéndose en el cicloocteno derivado de la RCM enílica. El trieno resultante, sometido nuevamente a RCM con el catalizador **4**,

condujo al sistema policíclico característico de los taxanos.

6. Los resultados obtenidos con los epímeros de los dieninos en C10 por separado, indican que sólo uno de ellos posee la conformación adecuada que conduce al bicyclo deseado, se trata del epímero 10R. El epímero 10S puede formar el ciclo de ocho miembros inicial, pero no es capaz de formar el segundo ciclo de seis miembros.

7. En algunos de los casos ($R_1=Me$, $R_2=H$; $R_1=Me$, $R_2=Me$), la reacción con el catalizador **4** condujo a la formación del anillo de cinco miembros, consecuencia de la reacción entre el alquino y la olefina más sustituida, lo que parece indicar una preferencia de este catalizador a reaccionar inicialmente bien con el alquino, o con la olefina más sustituida.

Así pues, empleando la metodología de la metátesis de dieninos, hemos sintetizado un nuevo tipo de compuestos, a los que hemos denominado **Taxoesteroides**, por poseer una parte del esqueleto propio de los taxanos y otra parte esteroidal (esquema 57).⁸⁹ Sería interesante funcionalizar el esqueleto de estos compuestos e investigar sus posibles propiedades químicas.



Esquema 57

⁸⁹ (a) García-Fandino, R.; Codesido, E. M.; Sobarzo-Sánchez, E.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 193. (b) García-Fandiño, R.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Procedimiento de obtención de Taxoesteroides y sus precursores*, Patente número WO 2005/002496 A2, **2005**.



Capítulo II

Estudios teóricos de la metátesis de dieninos intermolecular



Capítulo II: Estudios teóricos de la metátesis de dieninos intermolecular

1. Introducción	62
2. Metodología computacional	64
3. Metátesis con el catalizador de Grubbs de primera generación	64
3.1. Estudio con alquenos y alquinos no sustituidos	65
3.1.1. Metátesis con eteno. Mecanismo disociativo y asociativo	65
3.1.2. Metátesis con etino. Mecanismo discociativo (coordinación <i>cis/trans</i>) y asociativo	69
3.2. Estudio con alquenos y alquinos monosustituidos	76
3.2.1. Metátesis con propeno. Mecanismo disociativo	76
3.2.2. Metátesis con propino. Mecanismo disociativo y asociativo	77
3.2.3. Metátesis con 3-metil-1-buteno. Mecanismo disociativo	83
3.2.4. Metátesis con 3-metil-1-butino. Mecanismo discociativo y asociativo	84
3.3. Estudio con alquenos y alquinos disustituidos	89
3.3.1. Metátesis con el 2-buteno y con 4-metil-2-penteno. Mecanismo disociativo	89
3.3.2. Metátesis con 2-butino. Mecanismo discociativo y asociativo	90
3.4. Conclusiones para el catalizador de Grubbs de primera generación	93
4. Metátesis con el catalizador de Grubbs de segunda generación	96
4.1. Estudio con alquenos y alquinos no sustituidos	97
4.1.1. Metátesis con eteno. Mecanismo disociativo	97
4.1.2. Metátesis con etino. Mecanismo discociativo y asociativo	98
4.2. Estudio con alquenos mono y disustituidos: Propeno, 3-metil-1-buteno, 2-buteno, y 4-metil-2-penteno. Mecanismo disociativo	101
4.3. Estudio con alquinos monosustituidos	104
4.3.1. Metátesis con propino. Mecanismo disociativo y asociativo	104
4.3.2. Metátesis con 3-metil-1-butino. Mecanismo discociativo y asociativo	108
4.4. Estudio con alquinos disustituidos. Metátesis con 2-butino. Mecanismo disociativo	113
4.5. Conclusiones para el catalizador de Grubbs de segunda generación	115
5. Conclusiones generales	117

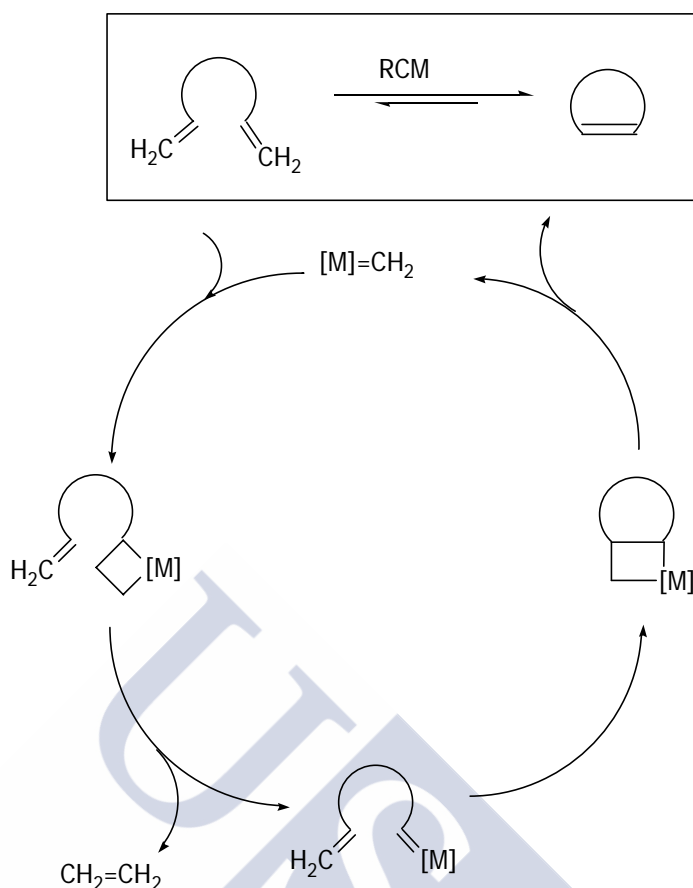
1. INTRODUCCIÓN

Como ya se ha comentado en el Capítulo I, el mecanismo que se acepta hoy en día para la reacción de metátesis es el propuesto por Chauvin,⁴⁵ y que consiste en una secuencia de cicloadiciones [2+2] reversibles donde están implicados, como intermedios, alquenos, carbenos metálicos y metalaciclobutanos (esquema 13). A pesar de existir una concordancia general acerca de las etapas principales implicadas en este mecanismo, se han llevado a cabo un gran número de investigaciones, tanto experimentales⁴⁷ como teóricas⁴⁸, con el objetivo, de obtener una información más detallada de dicha transformación. La mayoría de los estudios computacionales que se han realizado únicamente investigaron el mecanismo de la metátesis con olefinas, considerando sólo unas cuantas especies del ciclo catalítico y centrándose principalmente en la formación del carbeno de rutenio^{48c-i} o en determinados intermedios del ciclo catalítico,^{47e,h,k,48j} aunque también se han llevado a cabo trabajos que tratan el mecanismo completo y caminos de reacción alternativos.^{47a-b,k-n}

⁴⁵ Hérisson, J.L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.

⁴⁷ (a) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887. (b) Ulman, M.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1998**, *17*, 2484. (c) Trnka, T.M.; Grubbs, R.H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (d) Hinderling, C.; Adlhart, C.; Chen, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2685. (e) Adlhart, C.; Hinderling, C.; Baumann, H.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8204. (f) Adlhart, C.; Volland, M. A. O.; Hofmann, P.; Chen, P. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 3306. (g) Adlhart, C.; Chen, P. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2192. (h) Hansen, S. M.; Rominger, F.; Metz, M.; Hofmann, P. *Chem.-Eur. J.* **1999**, *5*, 557. (i) Tallarico, J. A.; Bonitatebus, P. J.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7157. (j) Sandford, M.S.; Henling, L.M.; Day, M. W.; Grubbs, R.H. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3451. (k) Volland, M. A. O.; Hansen, S. M.; Hofmann, P. *En Chemistry at the Beginning of the Third Millennium: Molecular Design, Supramolecules, Nanotechnology and Beyond*; Fabrizzi, L., Poggi, A., Eds.; Springer: Berlin, **2000**. (l) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749. (m) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543. (n) Volland, M. A. O.; Adlhart, C.; Kiener, C. A.; Chen, P.; Hofmann, P. *Chem.-Eur. J.* **2001**, *7*, 4621. (o) Adlhart, C.; Chen, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 941. (p) Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103. (q) Basu, K.; Cabral, J. A.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5453. (r) Lehman, S. E., Jr.; Wagener, K. B. *Macromolecules* **2002**, *35*, 48. (s) Stuer, W.; Wolf, J.; Werner, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *641*, 203.

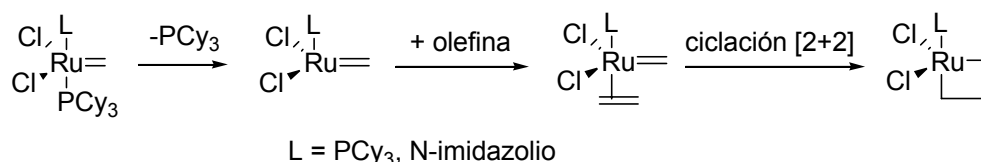
⁴⁸ (a) Aagaard, O. M.; Meier, R. J.; Buda, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7174. (b) Meier, R. J.; Aagaard, O. M.; Buda, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *160*, 189. (c) Spivak, G. J.; Coalter, J. N., III. *Organometallics* **1998**, *17*, 999. (d) Coalter, J. N., III; Spivak, G. J.; Grard, H.; Clot, E.; Davidson, E. R.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9388. (e) Coalter, J. N., III; Bollinger, J. C.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 925. (f) Ferrando-Miguel, G.; Coalter, J. N., III; Gerard, H.; Huffman, J. C.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 687. (g) Ferrando, G.; Gerard, H.; Spivak, G. J.; Coalter, J. N., III; Huffman, J. C.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6610. (h) Coalter, J. N., III; Bollinger, J. C.; Huffman, J. C.; Werner-Zwanziger, U.; Caulton, K. G.; Davidson, E. R.; Gerard, H.; Clot, E.; Eisenstein, O. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 9. (i) Dolker, N.; Frenking, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 225. (j) Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8965. (k) Vyboishchikov, S. F.; Bühl, M.; Thiel, W. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 3962. (l) Adlhart, C.; Chen, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4484. (m) Fomine, S.; Martinez Vargas, S.; Tlenkopatchev, M. A. *Organometallics* **2003**, *22*, 93. (n) Bernardi, F.; Bottoni, A.; Miscione, G. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 940. (o) Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496. (p) Schoeller, W. W.; Schroeder, D.; Rozhenko, A. B. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6079. (q) Vyboishchikov, S.F.; Thiel, W. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3921.



Esquema 13

Uno de los estudios computacionales más amplios acerca del mecanismo de la metátesis de olefinas ha sido llevado a cabo por el grupo de Chen.⁴⁸ⁿ Además de emplear los ligandos reales del catalizador, estudiaron todos los mecanismos postulados para la metátesis de olefinas con carbenos de Ru de tipo Grubbs, tanto de tipo disociativo como asociativo, llegando a la conclusión de que el mecanismo más favorable es el disociativo, seguido de una coordinación del alqueno, en *trans* a la fosfina que permanece unida al metal (esquema 58). Observaron también que aunque la superficie de energía electrónica sugería que dicho mecanismo era comparable en energía al asociativo, en términos de energía libre de Gibbs el mecanismo disociativo era el más favorecido debido a un aumento de la entropía traslacional en la etapa de la disociación. Concluyeron que para los catalizadores de Ru de primera generación la etapa limitante era la formación del metalaciclobutano, mientras que para los de segunda generación, la disociación de la fosfina mostraba la mayor barrera energética.

⁴⁸ⁿ Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3496.



Esquema 58

Mientras que el mecanismo de la metátesis de olefinas se ha estudiado de forma intensa, no ocurre lo mismo con la metátesis de eninos y dieninos con carbenos de Ru. Los derivados del rutenaciclo que se proponen como intermedios de reacción para el mecanismo de estas transformaciones no se han aislado nunca, ni siquiera se han detectado espectroscópicamente. En el momento del inicio de nuestro estudio, no se había llevado a cabo ninguna investigación computacional acerca de la metátesis de eninos ni de dieninos. Desafortunadamente, antes de poder finalizar nuestro trabajo, el grupo de Straub⁹⁰ publicó un estudio muy completo sobre la metátesis enínica utilizando el método DFT (Teoría del Funcional de la Densidad), que cubría prácticamente casi toda nuestra investigación.⁹¹ Sin embargo, dicho estudio se ha realizado en base al mecanismo propuesto y aceptado para la metátesis de olefinas, es decir, un mecanismo disociativo en donde el alquino se coordina al Ru en *trans* al ligando que permanece unido al metal tras la disociación. Nosotros no habíamos descartado, *a priori*, un mecanismo asociativo para la metátesis con alquinos. Esta, junto a otras diferencias entre nuestros resultados y los que obtuvo Straub, se comentarán a lo largo de la discusión que se presenta a continuación.

2. METODOLOGÍA COMPUTACIONAL

Los cálculos teóricos se han realizado utilizando la serie de programas incluida en Gaussian 98.⁹² Las geometrías de todos los complejos aquí mostrados se han optimizado utilizando la teoría del funcional de densidad (DFT) mediante la

⁹⁰ Lippstreu, J. J.; Straub, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7444.

⁹¹ El trabajo de Straub ha sido realizado con la serie de programas Jaguar 4.1 y utilizando el método B3LYP/LACV3P**+//B3LYP/LACPV*

⁹² Gaussian 98, Revision A.11.3, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, N. Rega, P. Salvador, J. J. Dannenberg, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian 98, Revision A.11.3, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2002**.

aproximación del gradiente generalizado empleando el funcional híbrido B3LYP.⁹³ Para el C, H, Cl, N y P se ha utilizado la base 6-31G(d) mientras que para el Ru la base utilizada fue la LANL2DZ, la cual incluye un potencial de *core* con efecto relativista (ECP) y la descripción explícita de 18 electrones de valencia mediante un conjunto de bases doble- ξ . Las frecuencias de los armónicos se han calculado en el nivel B3LYP para caracterizar los puntos estacionarios y determinar las energías en el punto cero (ZPE). La geometría aproximada para los estados de transición se ha localizado de forma gráfica. Las coordenadas intrínsecas de reacción (IRC) mostraron que los estados de transición calculados conectan los reactivos con los productos.

3. METÁTESIS CON EL CATALIZADOR DE GRUBBS DE PRIMERA GENERACIÓN

Para modelizar el catalizador de Grubbs de primera generación, se sustituyó el ligando real, PCy₃, por PMe₃, con el fin de economizar gasto computacional (**I-1**). Se ha comprobado que el modelo PMe₃ se une de forma más fuerte al Ru que el ligando real.⁴⁸ⁿ Todo el estudio se ha realizado considerando únicamente la etapa inicial de ciclación [2+2].

3.1. ESTUDIO CON ALQUENOS Y ALQUINOS NO SUSTITUIDOS

3.1.1. Metátesis con eteno. Mecanismo disociativo y asociativo

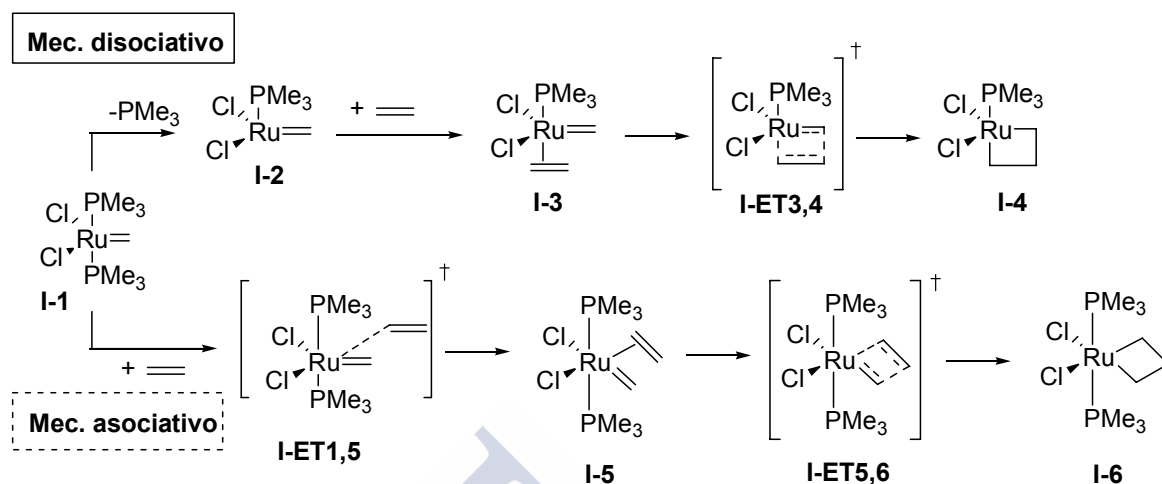
A pesar de que existen numerosos estudios computacionales acerca de la reacción de metátesis de olefinas con el catalizador de Grubbs de primera generación,⁴⁸ necesitábamos disponer de resultados obtenidos utilizando el mismo nivel de teoría que emplearíamos con el resto de los sistemas, para poder llevar a cabo una comparación entre los mismos, por eso se ha investigado también la cicloadición [2+2] con diversos alquenos, comenzando, en primer lugar por el eteno. El mecanismo actualmente aceptado para la metátesis de olefinas, como ya se ha comentado anteriormente, implica una disociación inicial de la fosfina, seguida de una coordinación del alqueno en *trans* a la que todavía continúa unida al metal (esquema 59). Además del mecanismo disociativo, decidimos estudiar también el asociativo, según el cual, la olefina se coordinaría al catalizador, dando lugar a un complejo de 18 e⁻, **I-5**, que evolucionaría a través de una cicloadición [2+2] conduciendo a un rutenacilo **I-6**, en donde ambas fosfinas permanecen unidas al metal. Mientras que la aproximación de la olefina al intermedio **I-3**, en el mecanismo disociativo, tiene lugar sin barrera energética, en el caso del mecanismo asociativo,

⁹³ (a) Stephens, P.J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem* **1994**, 98, 11623.

(b) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 12974.

⁴⁸ⁿ Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3496.

el acercamiento del alqueno al metal tiene lugar a través del estado de transición **I-ET1,5**. Dado que los estudios teóricos existentes han descartado este mecanismo, decidimos comprobar si nuestro método reproducía esos resultados.



Esquema 59

Los intermedios encontrados para ambos mecanismos (figura 2) son bastante similares a los que aparecen en los trabajos llevados a cabo con otros métodos computacionales.⁴⁸ Puede observarse que la disociación de la fosfina provoca un acortamiento de las distancias del Ru a los ligandos con los que mantiene la coordinación, especialmente la distancia a la fosfina que continúa unida a él, Ru-P5, pasando de 2.407 en el intermedio **I-1** a 2.241 Å en **I-2**. El ángulo Cl-Ru-Cl también disminuye, pasando de 169° en **I-1** a 143° en el complejo **I-2**. La adición de la olefina al intermedio de 14 e⁻ puede tener lugar en *cis* o en *trans* a la fosfina que continúa coordinada al metal. Ambas aproximaciones se han considerado en trabajos experimentales, mostrando propuestas con una coordinación *cis*^{47a-c} y *trans*^{47a-b,e-f}. Los estudios computacionales^{48k,n} que se han realizado teniendo en cuenta ambas posibilidades indican que la aproximación *cis* presenta unas barreras energéticas superiores a la *trans*, por lo que sólo hemos estudiado esta última alternativa. En el intermedio **I-3**, que está conectado con el estado de transición a través de la coordenada de reacción (IRC), el eteno se coloca paralelo al carbeno; cuando el alqueno se sitúa en perpendicular, el complejo correspondiente presenta una energía similar al anterior. El rutenaciclo **I-4**, presenta unas distancias iguales entre los carbonos C3-C10 y C9-C10 (1.586 Å). De igual forma, las distancias del Ru a los carbonos C3 y C9 también son idénticas (1.973 Å). El ángulo Cl-Ru-Cl es ahora 178°.

^{48k,n} (k) Vyboishchikov, S. F.; Bühl, M.; Thiel, W. *Chem.-Eur. J.* **2002**, 8, 3962 (n) Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3496.

En el mecanismo asociativo, el primer paso consiste en la coordinación del eteno con el catalizador, a través del estado de transición **I-ET1,5**, que debe tener lugar en *cis* al metileno para que la cicloadición posterior pueda tener lugar. Dicho estado de transición es muy temprano, con unas distancias del Ru a los carbonos del eteno mayores de 3 Å. Sin embargo, pueden apreciarse un cambio significativo en el valor del ángulo Cl-Ru-Cl, pasando de 169.0° en el catalizador **I-1** a 119.0° en el estado de transición **I-ET1,5** y 89.1° en el complejo **I-5**.

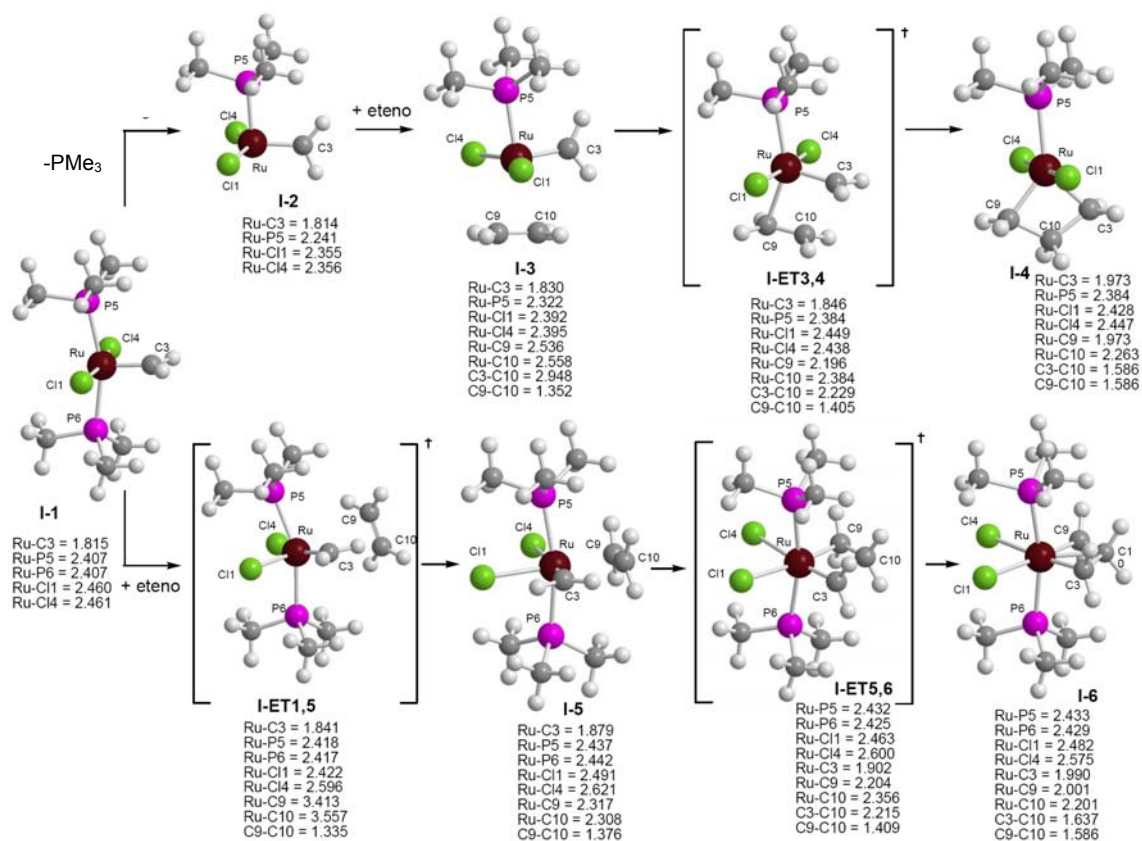


Figura 2: Intermedios encontrados para el mecanismo disociativo y asociativo de la formación del metalacido con el catalizador de primera generación **I-1** y el eteno. Las distancias están dadas en Å.

Si únicamente tenemos en cuenta la energía electrónica y la entalpía de los intermedios involucrados en ambos mecanismos, puede observarse que el asociativo es el más favorable (figura 3a), sin embargo, cuando consideramos la energía libre de Gibbs (figura 3b), los resultados que se obtienen son bastante diferentes, siendo ahora el mecanismo disociativo el que presenta barreras energéticas inferiores. La entropía favorece enormemente la disociación de la fosfina, mientras desfavorece el mecanismo asociativo. La etapa limitante, en el caso del mecanismo disociativo, es la formación del metalacido (**I-ET3,4**, $\Delta G = 21.8$ kcal/mol). Estos resultados reproducen cualitativamente los obtenidos en los

estudios computacionales que se han llevado a cabo utilizando como modelo para el catalizador el **I-1**. Dichos estudios también mostraban que las energías electrónicas y entalpías no eran suficientes para descartar el mecanismo asociativo y que la entropía juega un papel muy importante y decisivo en este tipo de transformaciones.

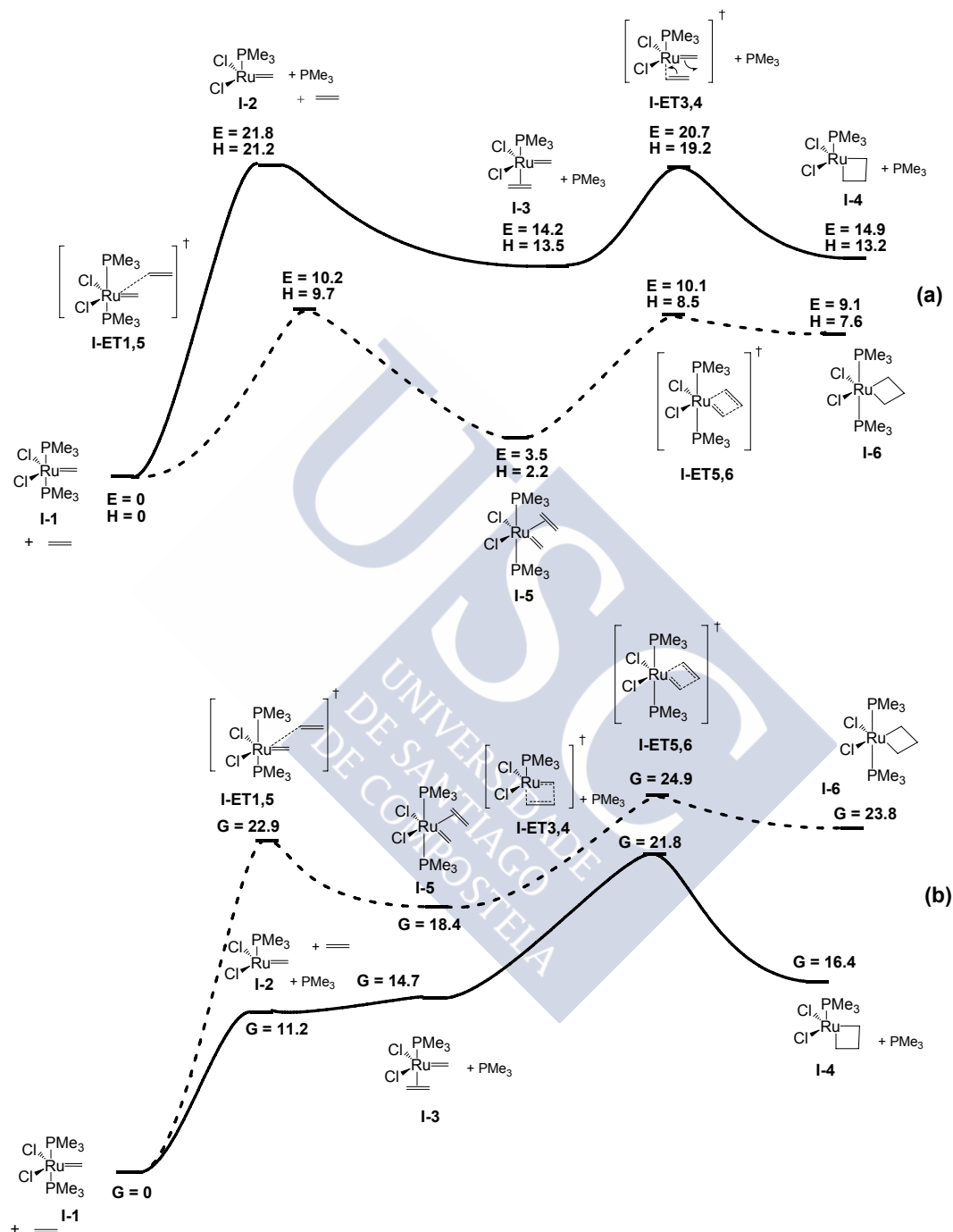
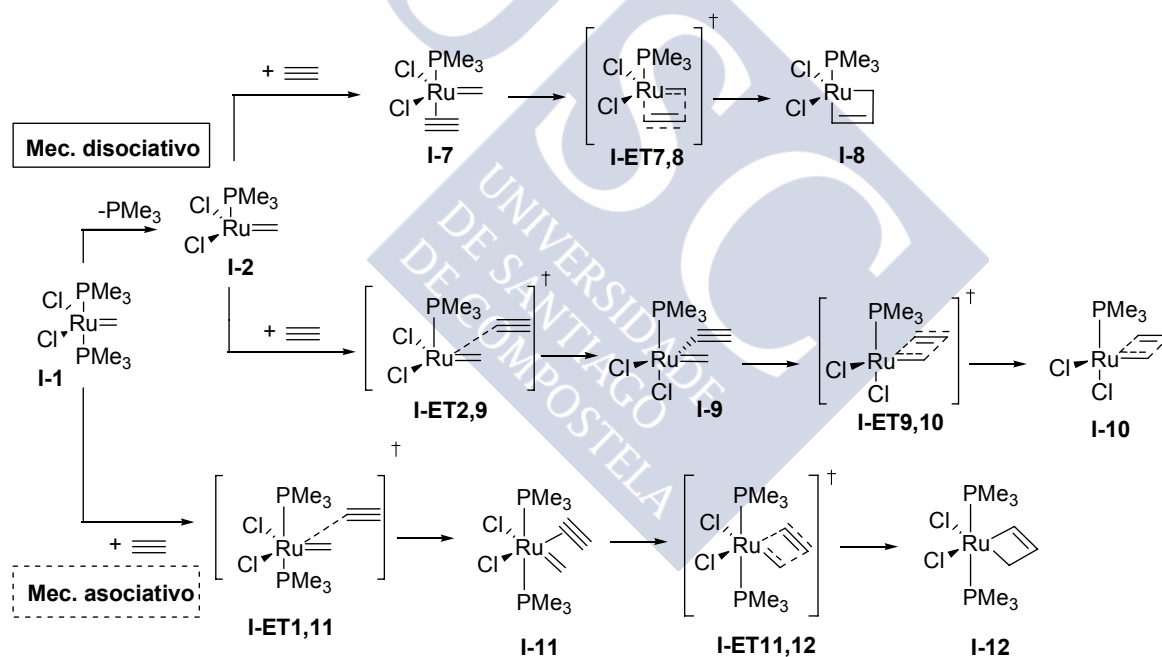


Figura 3: Coordenada de reacción del mecanismo disociativo (línea continua) y el asociativo (línea discontinua) para la formación del metalaciclobutano con el catalizador de Grubbs de primera generación, teniendo en cuenta la energía electrónica y la entalpía (a) o la energía libre de Gibbs (b). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **I-1** + eteno.

3.1.2. Metátesis con etino. Mecanismo disociativo (coordinación *cis/trans*) y asociativo

A continuación estudiamos la ciclación [2+2] con el mismo catalizador, **I-1**, y una molécula de etino. En vista de los resultados obtenidos para la metátesis de alquenos, podríamos pensar que en el caso de los alquinos, el mecanismo a través del cual tiene lugar la reacción podría ser, de nuevo, el disociativo. Sin embargo, dadas las diferencias electrónicas y estructurales existentes entre los alquenos y los alquinos, decidimos investigar también algunos mecanismos alternativos, que se han descartado para el caso de la metátesis de olefinas. Por lo tanto, además del mecanismo disociativo con coordinación del etino en *trans* a la fosfina que continúa unida al metal, estudiamos también la posibilidad de que el etino se coordine en *cis* a dicha fosfina, así como un mecanismo asociativo (esquema 60). Por similitud a lo que ocurre en la metátesis de olefinas, en el caso de la coordinación del etino en *cis* a la fosfina unida al Ru, es de esperar que el acercamiento del alquino al intermedio de 14 electrones, **I-2**, transcurra a través del estado de transición **I-ET2,9**, presentando, por tanto, una barrera energética.



Esquema 60

Cuando el etino se coordina en *trans* a la fosfina unida al Ru, sólo se ha podido encontrar el intermedio **I-7** (figura 4), en donde el alquino se sitúa perpendicular al carbeno. La cicloadición [2+2], a través del estado de transición **I-ET7,8** conduce a un rutenaciclobuteno **I-8**, que, como es lógico, ha dejado de ser simétrico, y cuyas distancias del metal a los carbonos C3, C9 y C10 son de 2.103, 1.909 y 2.221 Å, respectivamente. En el caso de la coordinación del etino en *cis* a la fosfina, encontramos un estado de transición para la etapa de acercamiento del

etino al intermedio de 14 e⁻, bastante distorsionado, **I-ET9,10** (figura 4), en donde la aproximación del alquino provoca que uno de los ligandos Cl coordinado al Ru pase de la posición ecuatorial a la axial, conduciendo al rutenaciclo **I-10**.

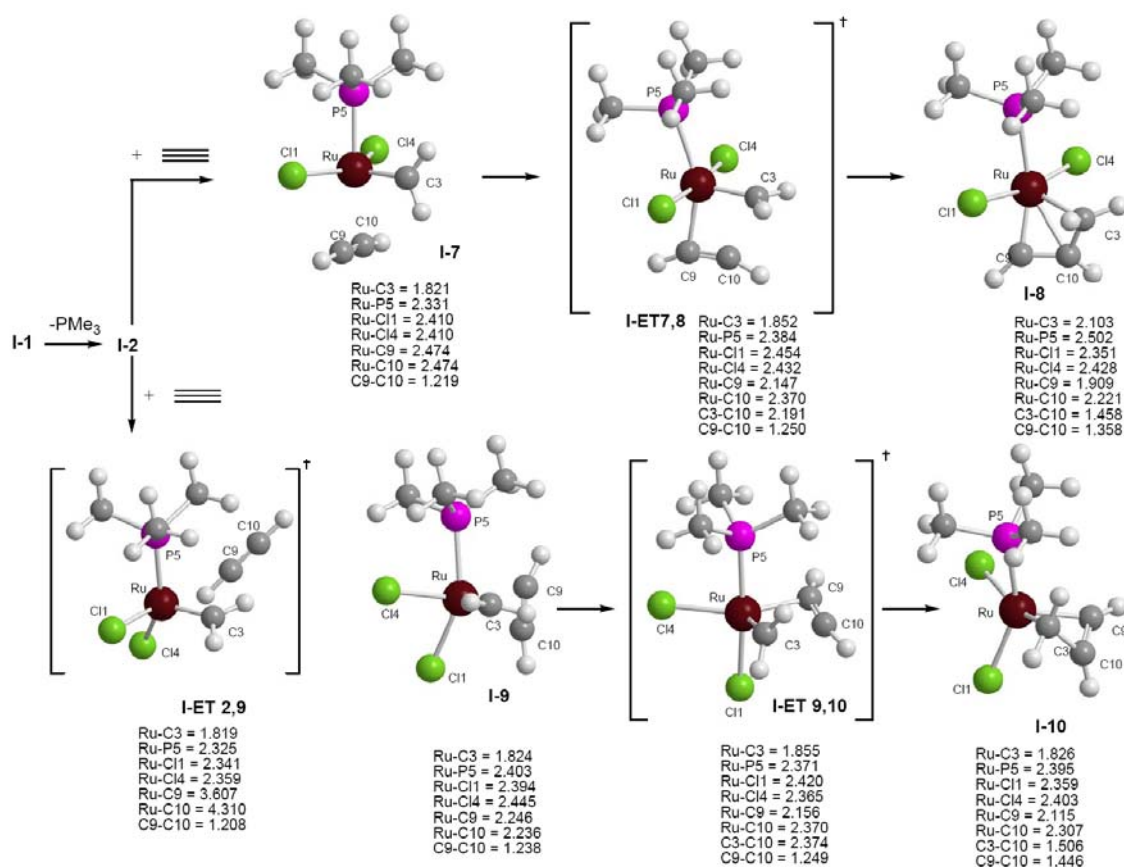
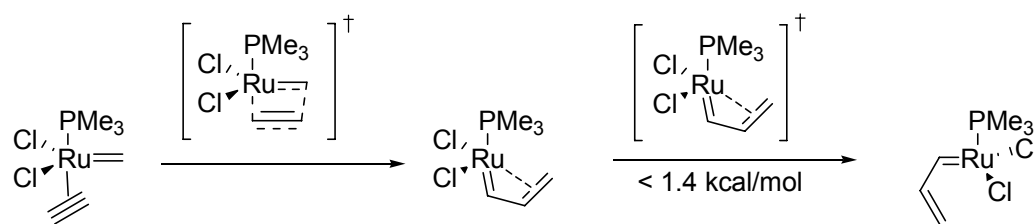


Figura 4: Intermedios encontrados para el mecanismo disociativo de la formación del metalaciclobuteno con el catalizador de Grubbs de primera generación **I-1**, con una coordinación del etino en *trans* o en *cis* a la fosfina. Las distancias están dadas en Å.

Es de destacar que mientras nosotros hemos encontrado que la cicloadición [2+2] conduce a un rutenaciclo **I-8**, en el estudio llevado a cabo por Straub⁹⁰ nunca encontraron un metalaciclo semejante, sino un complejo η^3 -vinilcarbeno, lábil, que evoluciona rápidamente a un complejo vinilcarbeno *cisoides* a través de una barrera energética muy pequeña (menos de 1.4 kcal/mol, esquema 61). En base a estos resultados, Straub concluyó que los rutenaciclobutenos no son intermedios en el ciclo catalítico, sino simplemente estructuras de transición, con un tiempo de vida de una vibración molecular.

⁹⁰ Lippstreu, J. J.; Straub, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7444.



Esquema 61⁹⁰

A pesar de que los ligandos empleados por Straub eran los mismos que nosotros habíamos utilizado (PMe_3), decidimos investigar la influencia de los ligandos reales, PCy_3 , mucho más voluminosos, en la formación del rutenaciclo. Así pues, sustituimos las fosfinas que habíamos utilizado por las que están presentes en el catalizador real, encontrando, de nuevo, un metalaciclobuteno también en este caso (figura 5). Las geometrías de ambos intermedios son muy parecidas, siendo incluso un poco menores las distancias del Ru a los carbonos C3, C9 y C10 (2.106, 1.889 y 2.213 Å, respectivamente) cuando los ligandos coordinados al metal son los reales. Por lo tanto, a diferencia de lo que concluyó Straub, no podemos asegurar que los rutenaciclobutenos no sean intermedios del ciclo catalítico cuando la reacción tiene lugar con el etino. Es posible que dichas especies tengan existencia real en el ciclo catalítico, y no se trate simplemente de estructuras de transición.

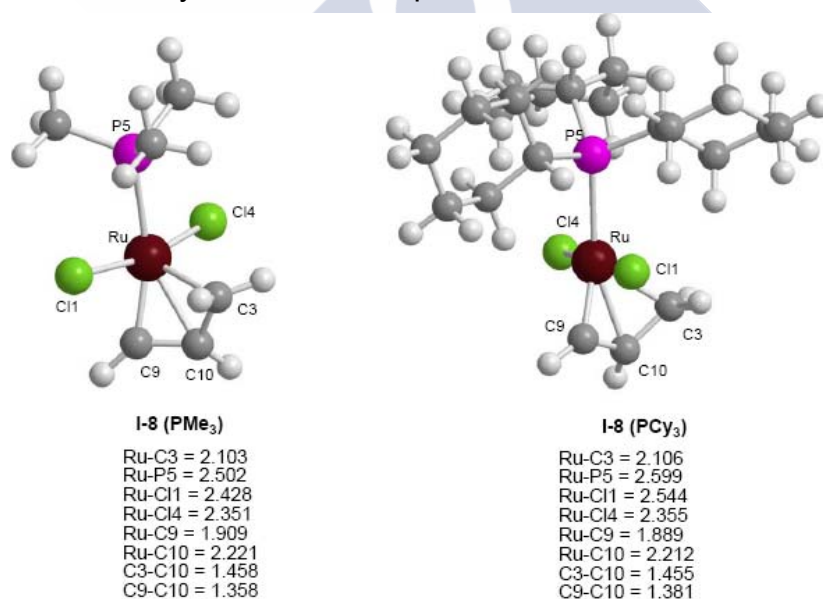


Figura 5: Rutenaciclobutenos encontrados con el catalizador de Grubbs de primera generación utilizando como modelo de las fosfinas PMe_3 o los ligandos reales, PCy_3 . Las distancias están dadas en Å.

Las energías de los intermedios involucrados en ambos mecanismos disociativos, teniendo en cuenta una coordinación del etino en *cis* o en *trans* a la fosfina unida al metal (figura 6), muestran que existe una ligera preferencia por la

coordinación *trans* del alquino, aunque las barreras del mecanismo que implica una coordinación *cis* no son muy superiores en energía. Es de destacar que ambos rutenaciclobutenos **I-8** y **I-10** están bastante estabilizados. El intermedio **I-8** posee energías del mismo orden o ligeramente inferiores a las del catalizador y el etino por separado, mientras que el metalaciclo **I-10** es incluso más estable que dicho sistema de referencia.

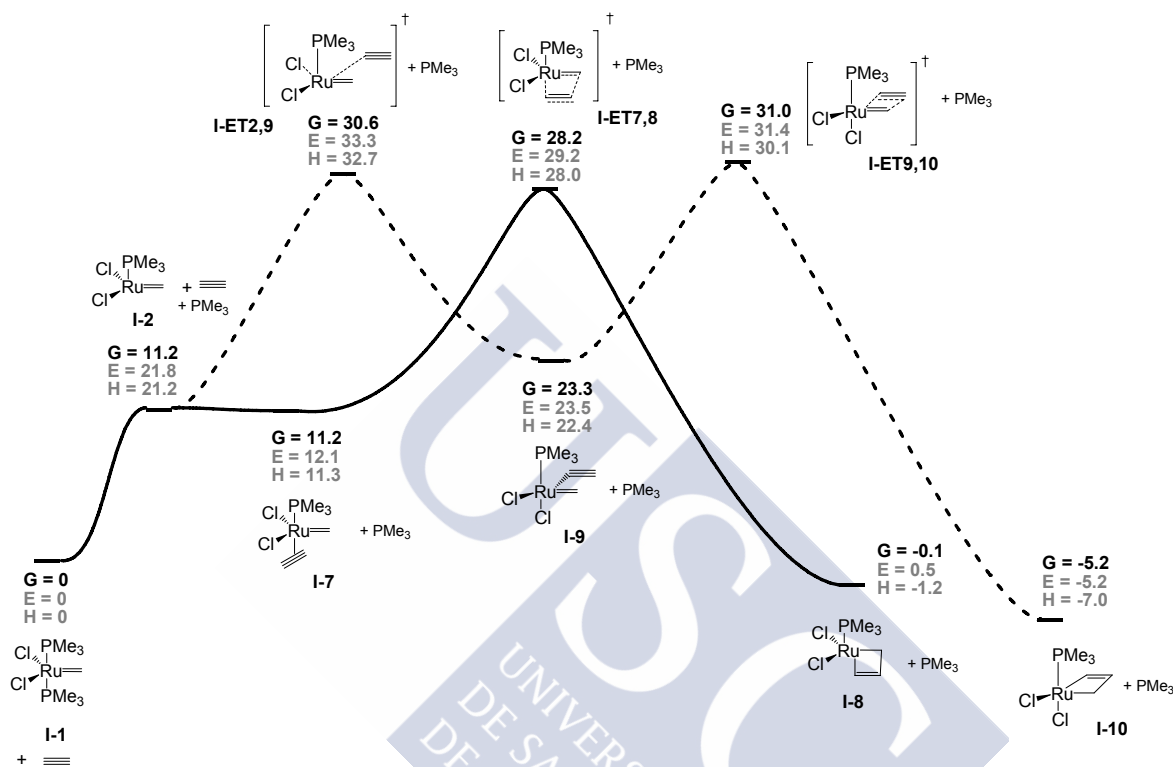


Figura 6: Coordenada de reacción para los mecanismos disociativos de ciclación [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación, y coordinación del etino en *trans* (línea continua) o en *cis* (línea discontinua) a la fosfina. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **I-1** + etino.

Cuando comparamos las barreras energéticas del mecanismo disociativo para los sistemas estudiados, eteno y etino (figura 7), es de destacar que la coordinación del complejo de 14 e⁻, **I-2**, con el alquino (**I-7**) es más favorable que con el alqueno (**I-3**). Sin embargo, la barrera energética de la etapa de la cicloadición [2+2] es mucho mayor para el etino (**I-ET7,8**, $\Delta G = 28.8$ kcal/mol), que para el eteno (**I-ET3,4**, $\Delta G = 21.8$ kcal/mol). Esta mayor barrera energética para el etino tiene una explicación: las minimizaciones de los complejos en donde el alquino está coordinado al Ru, **I-7**, (llevadas a cabo por nosotros y por Straub⁹⁰), colocan siempre al alquino en una orientación perpendicular al carbeno; sin embargo la

⁹⁰ Lippstreu, J. J.; Straub, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7444.

orientación paralela del triple enlace es obligatoria para que tenga lugar la cicloadición. En el caso del eteno, la rotación análoga correspondiente es casi degenerada (en casi todos los mínimos encontrados el alqueno se coloca paralelo al carbeno). Por lo tanto, estos resultados sugieren que la elevada barrera de la rotación del alquino para situarse paralelo al carbeno contribuye a que la barrera global de la cicloadición sea mucho más alta que en el caso del alqueno.

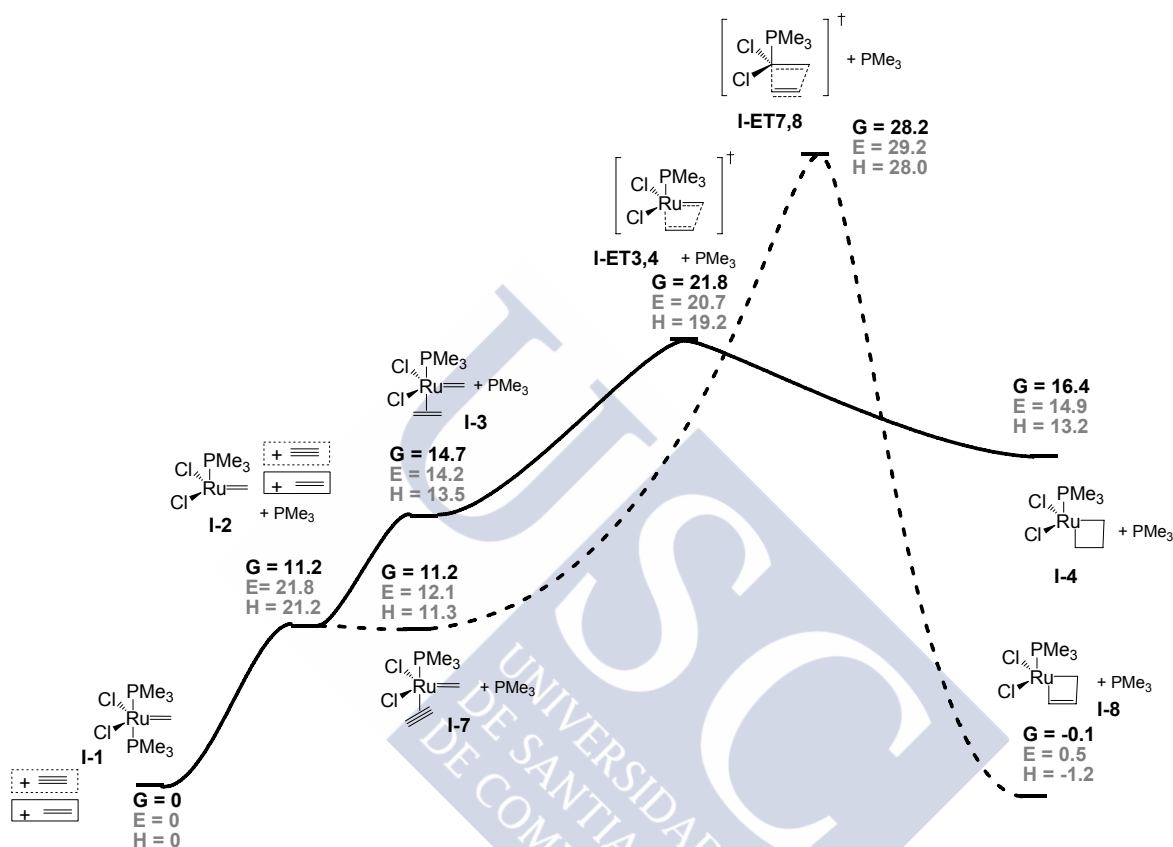


Figura 7: Coordenada de reacción del mecanismo disociativo y coordinación *trans* para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación y el eteno (línea continua) o el etino (línea discontinua). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema eteno ó etino + I-1, respectivamente.

El estudio del mecanismo asociativo para la cicloadición [2+2] en el caso del etino, condujo a los intermediarios representados en la figura 8. Es de destacar, que en este caso no se obtiene un rutenaciclo, sino un complejo de η^3 -vinilcarbeno, (η^3)-I-12, cuyas distancias del metal a los carbonos C9, C10 y C3 son 1.852, 2.281 y 2.485 Å, respectivamente. Como ya se ha comentado, a pesar de que no haber estudiado el mecanismo asociativo, Straub⁹⁰ también obtuvo este tipo de intermediarios en mecanismo disociativo. Es posible que la elevada tensión anular debida a dos carbonos sp^2 (ángulo ideal 120°) en lugar de dos carbonos sp^3 (ángulo ideal 109°) desestabilice los rutenaciclobutenos. Además, su apertura para dar complejos vinilcarbeno es altamente exotérmica, como puede deducirse de las energías tan

bajas que presentan los η^3 -vinilcarbenos (como se verá más adelante, figura 9).

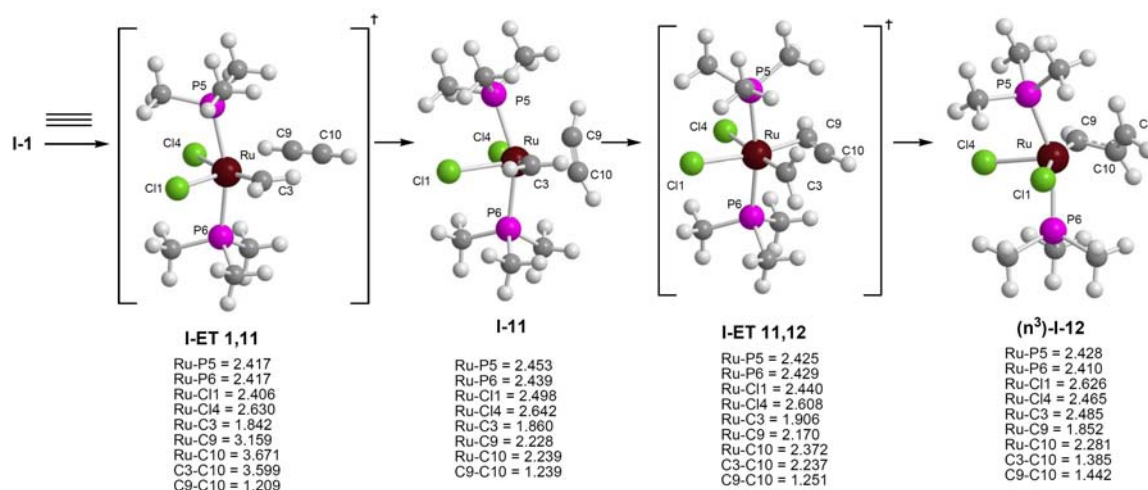


Figura 8: Intermedios encontrados para el mecanismo asociativo de la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación, **I-1** y el etino. Las distancias están dadas en Å.

Comparando las energías de los intermedios involucrados en los mecanismos asociativo y disociativo para la reacción de metátesis con etino (con coordinación del alquino en *trans* a la fosfina) (figura 9), se puede apreciar una clara preferencia por el mecanismo asociativo, tanto si consideramos la energía electrónica, la entalpía o la energía libre de Gibbs, siendo la etapa limitante de ese mecanismo la cicloadición [2+2] que conduce al complejo η^3 -vinilcarbeno (η^3)-**I-12** (**I-ET11,12**, $\Delta G = 23.6$ kcal/mol). Sorprendentemente, incluso cuando tenemos en cuenta el factor entrópico, el mecanismo más favorable sigue siendo el asociativo, a diferencia de lo que ocurría en el caso de los alquenos. En este caso, parece que la rotación del etino para situarse paralelo al carbeno no es tan costosa energéticamente como en el mecanismo disociativo. Las interacciones estéricas del etino con los ligandos fosfina unidos al metal parecen disminuir cuando el etino se coloca paralelo al carbeno, lo que podría hacer que la energía necesaria para su rotación contribuya en menor medida a la barrera global de la cicloadición [2+2].

De todas formas, debemos tener en cuenta que no estamos trabajando con el modelo real, y que probablemente el mayor impedimento estérico de las fosfinas PCy₃ aumentará la energía de aproximación del etino al catalizador. El grupo de Chen⁴⁴⁸ⁿ ha publicado que para todos los mecanismos asociativos en el caso de la metátesis con alquenos, las especies de 18 e⁻ con el modelo real, PCy₃, son de 5 a 15 kcal/mol más inestables comparadas con los modelos de PH₃, mientras que los puntos críticos para el mecanismo disociativo sólo difieren de -3 a 9 kcal/mol. De todas formas, estos resultados corresponden al caso de la reacción con alquenos y

⁴⁸ⁿ Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3496.

la comparación está referida al modelo de catalizador que utiliza PH_3 como ligandos. En nuestro caso, los PMe_3 introducen mayor impedimento estérico, por lo que es probable que las diferencias con el modelo real no sean tan elevadas como en el caso del modelo de la PH_3 . Además, la diferencia entre la energía de la etapa de cicloadición [2+2] a través de los mecanismos disociativo y asociativo es bastante elevada (casi 5 kcal/mol, teniendo en cuenta la energía libre de Gibbs, y más de 18 kcal/mol en términos de energía electrónica o entalpía), por lo que el mecanismo asociativo no debería descartarse, a priori, antes de llevar a cabo un estudio con los modelos reales.

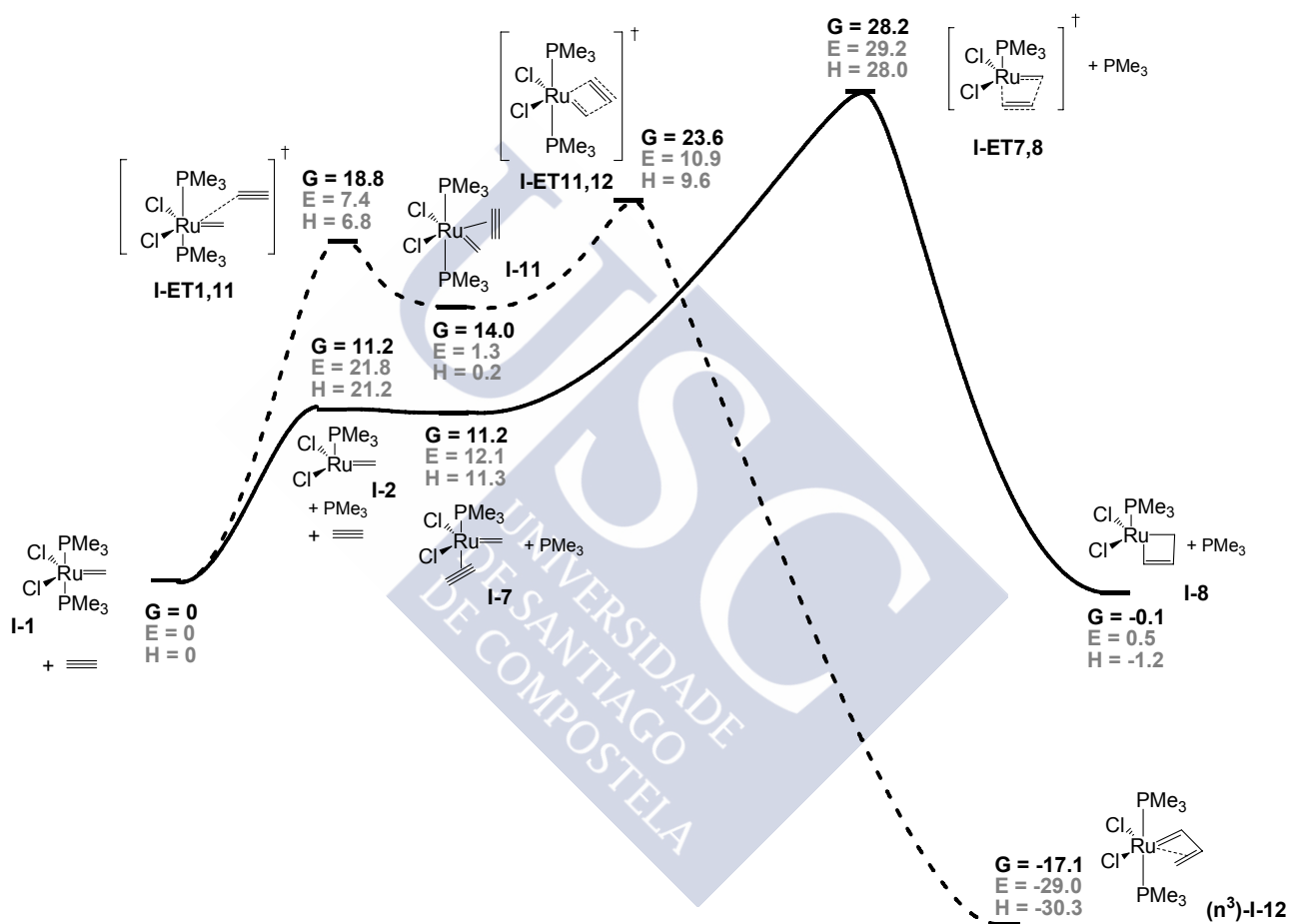
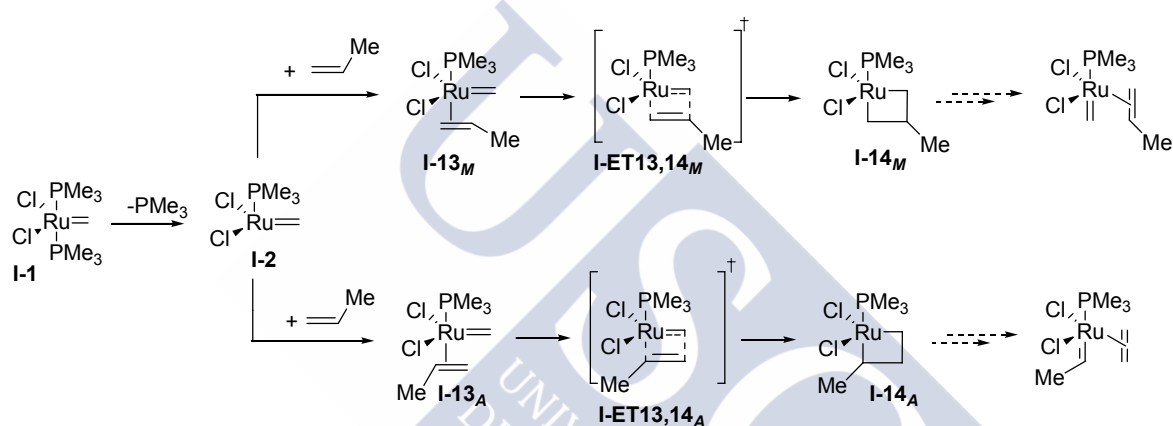


Figura 9: Coordenada de reacción para el mecanismo disociativo (línea continua) y asociativo (línea discontinua) para la cicloadición [2+2], con el catalizador de Grubbs de primera generación y el etino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema I-1 + etino.

3.2. ESTUDIO CON ALQUENOS Y ALQUINOS MONOSUSTITUIDOS

3.2.1. Metátesis con propeno. Mecanismo disociativo

Dada la gran importancia que parecen tener los sustituyentes de los alquenos y alquinos en la reacción de metátesis, como hemos podido comprobar experimentalmente, decidimos llevar a cabo un estudio de la influencia de los mismos en la cicloadición [2+2] con alquenos y alquinos. Así pues, en primer lugar estudiamos la reacción de metátesis con propeno, únicamente a través de un mecanismo disociativo (esquema 62). Teniendo en cuenta las dos posibles regioquímicas con las que el metal puede coordinarse al alqueno, se pueden formar dos metalaciclos diferentes, **I-14_M** y **I-14_A**, dependiendo a qué carbono se una el metal.⁹⁴



Esquema 62

Los intermediarios obtenidos son bastante parecidos a los encontrados con el eteno (*Material compl.*). Las barreras energéticas correspondientes a ambas regioquímicas son muy similares (figura 10), estando ligeramente favorecido que el Ru se una al carbono más sustituido (**I-ET13,14_A**), aunque la diferencia entre ambas es muy pequeña, entorno a 1 kcal/mol.

⁹⁴ Utilizaremos la nomenclatura *M* cuando el metal se une al carbono del alqueno o del alquino menos sustituido (tipo Markonikov) o, en su defecto, al que lleve el sustituyente menos voluminoso, y la nomenclatura *A* para el caso contrario (tipo Antimarkonikov).

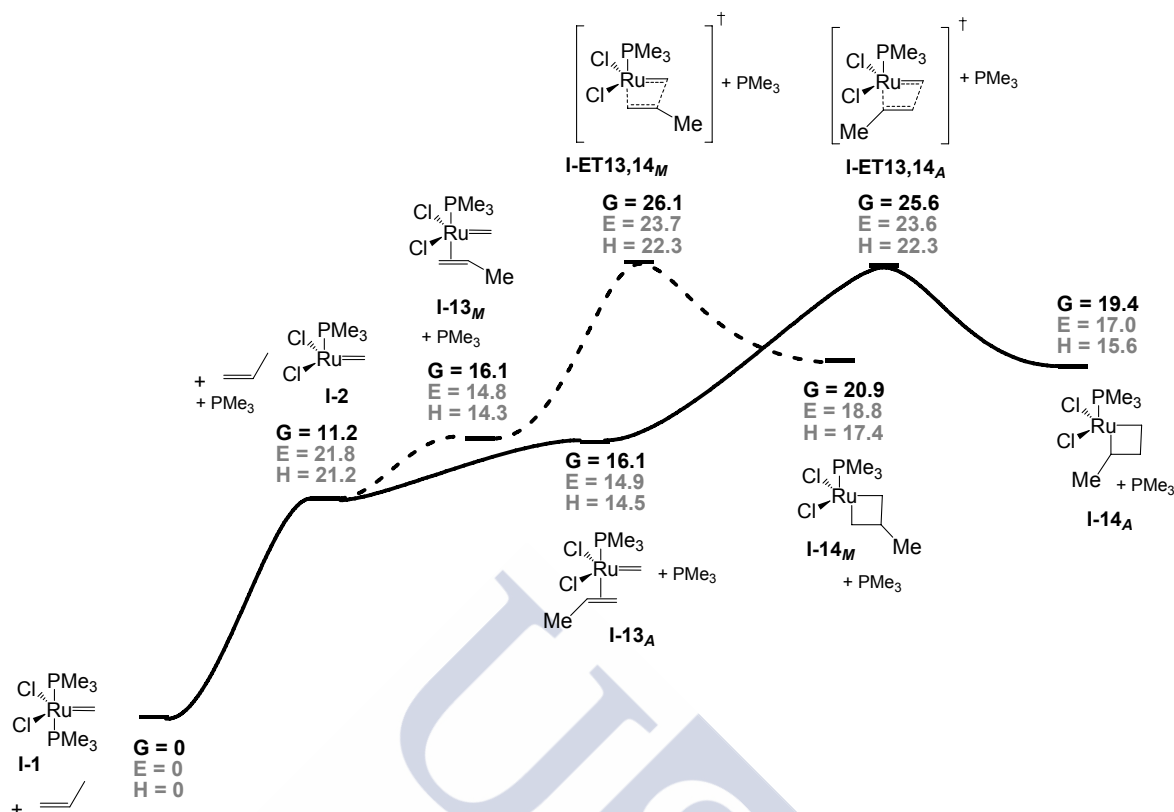
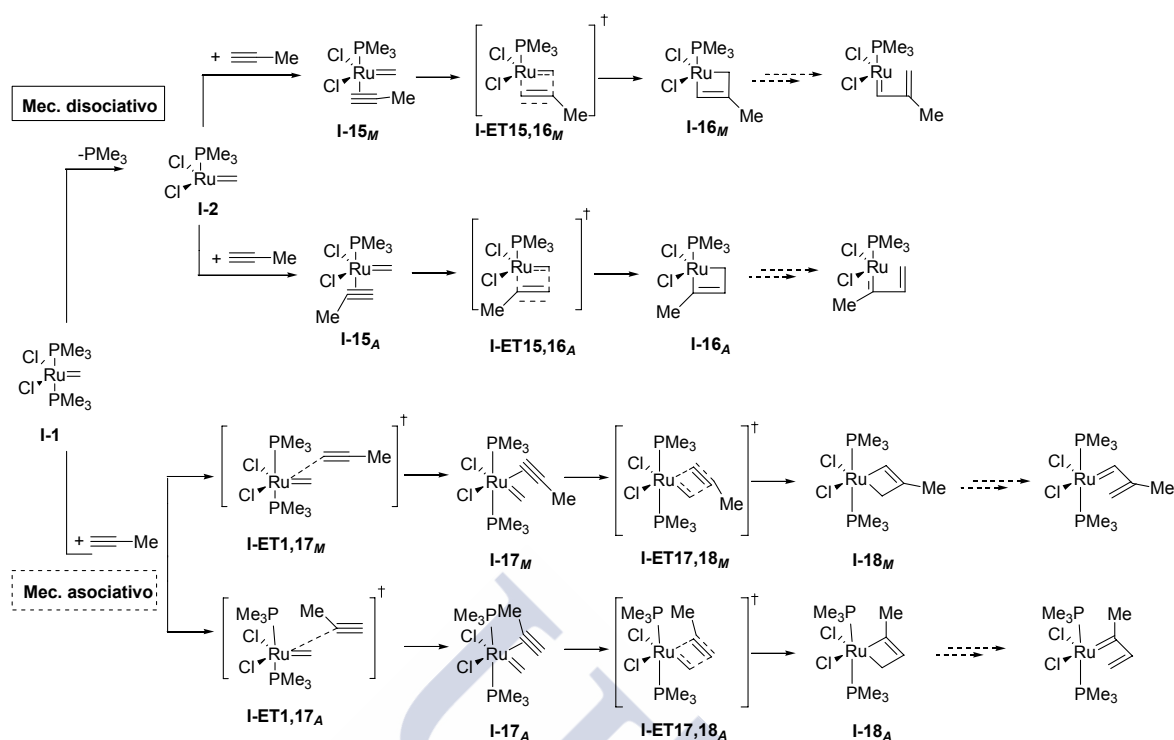


Figura 10: Coordenada de reacción para el mecanismo disociativo de la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación y el propeno, teniendo en cuenta las dos posibles regioquímicas. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema I-1 + propeno.

3.2.2. Metátesis con propino. Mecanismo disociativo y asociativo

En vista de los resultados obtenidos en el caso del etino, donde el mecanismo asociativo es el más favorable, cuando abordamos el estudio de la cicloadición [2+2] en el caso del propino, investigamos también dicho mecanismo, además del disociativo. En ambos casos, son posibles dos regioquímicas diferentes, en función del carbono del alquino al que se une el metal (esquema 63). En las reacciones intermoleculares de eninos, los alquenos y alquinos monosustituidos siempre dan lugar a 1,3-dienos 1,3-disustituidos. De todas formas, la etapa de cicloadición [2+2] no tiene porque conducir directamente al dieno final, ya que son posibles reacciones de metátesis cruzada entre otros posibles intermedios obtenidos en esta etapa, que conducirían también al producto observado experimentalmente.⁹⁰

⁹⁰ Lippstreu, J. J.; Straub, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7444.



Esquema 63

El estudio del mecanismo disociativo condujo a los intermedios que se muestran en la figura 11. De nuevo, cuando el propino se coordina al Ru en el intermedio de 14 electrones, los únicos complejos que se encontraron son **I-15_M** y **I-15_A**, en donde el alquino se sitúa perpendicular al carbeno, lo que sugiere que, probablemente, observaremos una elevada barrera en la cicloadición [2+2] debida, en parte, a la necesidad de rotación del alquino para situarse paralelo al carbeno. La cicloadición conduce en ambos casos al rutenaciclobuteno correspondiente, **I-16_M** o **I-16_A**, a diferencia de los resultados obtenidos por Straub⁹⁰, quien no encontró rutenaciclos cuando la metátesis tiene lugar con alquinos. La distancia del Ru al carbono opuesto al metal en los intermedios metalacíclicos es aproximadamente 0.09 Å mayor cuando dicho carbono está sustituido con un grupo metilo (**I-16_M**, Ru-C10: 2.268 Å).

⁹⁰ Lippstreu, J. J.; Straub, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7444.

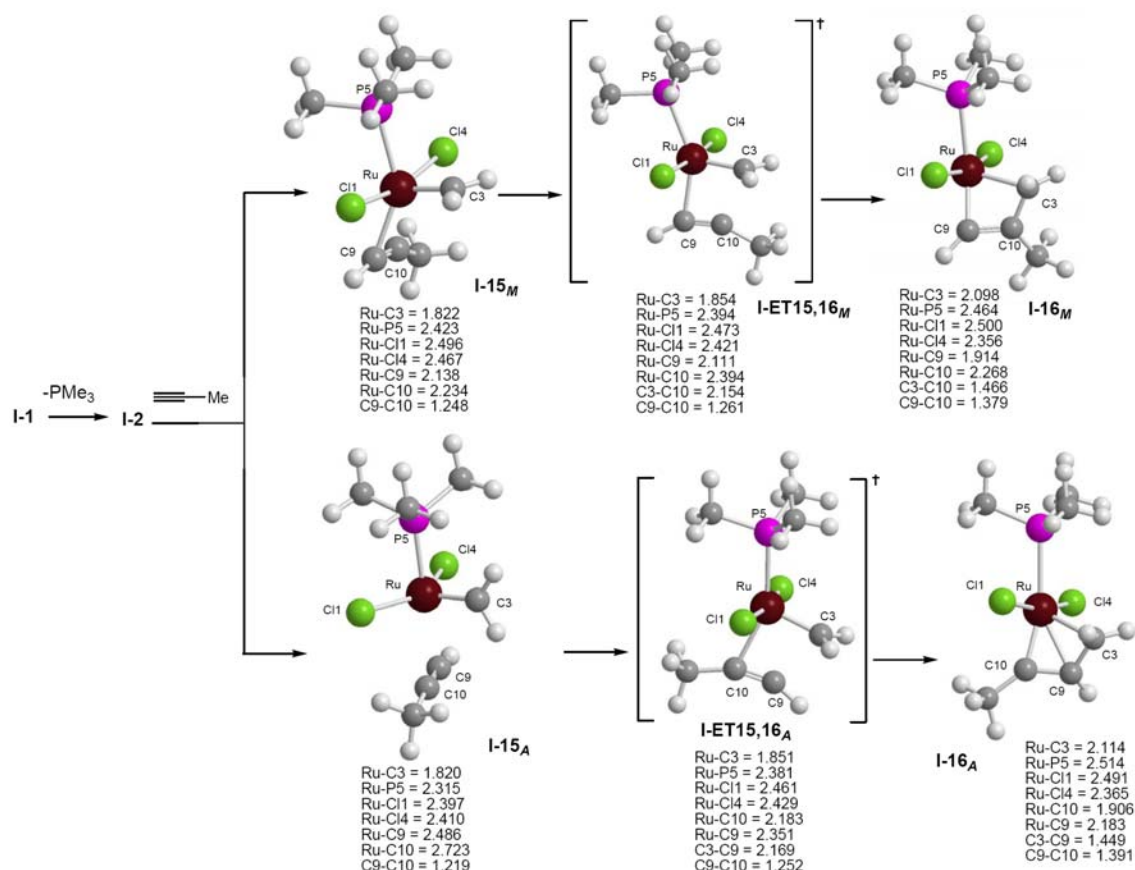


Figura 11: Intermedios encontrados para el mecanismo disociativo de la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación, **I-1**, y el propino, teniendo en cuenta las dos regioquímicas posibles. Las distancias están dadas en Å.

El análisis energético de estos intermedios (figura 12) sugiere que, de nuevo, existe una ligera preferencia por la regioquímica en la que el Ru se une al carbono más sustituido, ya que tanto la etapa de cicloadición **I-ET15,16_A**, como el metalaciclo que se forma, **I-16_A**, presentan una menor energía. Es de destacar que esta etapa pasa de ser endotérmica, cuando el metal se une al carbono menos sustituido del alquino, a ser exotérmica en el caso de que el Ru se coordine al propino con la regioquímica contraria. Straub⁹⁰ también llevó a cabo este tipo de estudio con el catalizador de Grubbs de segunda generación, obteniendo resultados similares. La preferencia por esta regioquímica podría justificarse en base a una repulsión estérica en la etapa de la cicloadición, en la que ya se inicia la formación del enlace C-C cuando los procesos de rehibridación en los carbonos del carbeno están lejos de completarse. Así pues, la interacción estérica entre el grupo Me y los H del carbeno es incluso más fuerte en el estado de transición de la cicloadición [2+2] que la que tiene lugar en el ciclo de 4 miembros.

⁹⁰ Lippstreu, J. J.; Straub, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7444.

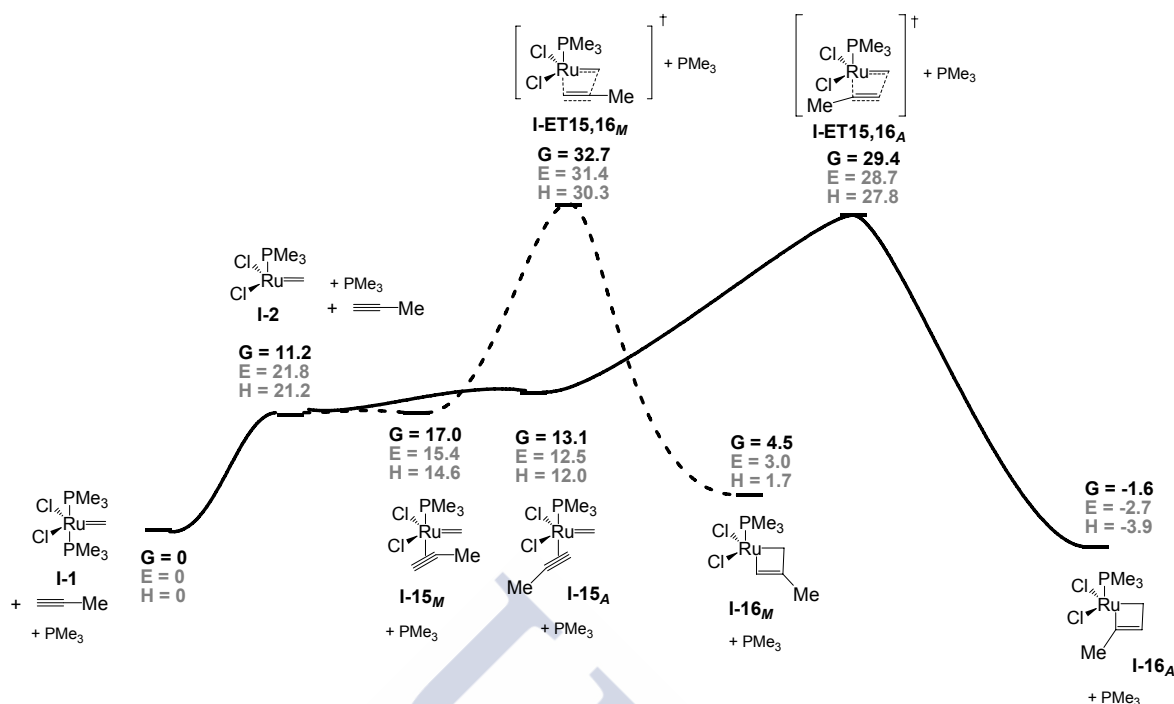


Figura 12: Coordenada de reacción para el mecanismo disociativo de la ciclación [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación y el propino, teniendo en cuenta las dos posibles regioquímicas. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema I-1 + propino.

Cuando estudiamos el mecanismo asociativo con el propino, encontramos unos intermedios bastante interesantes (figura 13). Es de destacar que en los complejos I-17_M y I-17_A, el alquino está situado paralelo al carbeno, lo que apoya la hipótesis que habíamos supuesto de que el impedimento estérico en el mecanismo asociativo favorecería el giro del alquino para colocarlo paralelo al carbeno, contribuyendo así a que la barrera energética del proceso de cicloadición no sea tan elevada como en el caso del mecanismo disociativo. Cuando el Ru se une al carbono menos sustituido (I-17_M), el producto al que conduce la cicloadición presenta una distancia Ru-C3 de 3.516 Å, por lo que, claramente, dicha estructura no es un rutenaciclobuteno. Esa distancia también es demasiado elevada para existir coordinación η^3 , por lo que podemos concluir que se trata de un vinilcarbeno, en donde el alqueno no se coordina al metal [(vinilcarbeno)-I-18_M]. Cuando el Ru se une al carbono más sustituido (I-17_A), el producto de la cicloadición tampoco es un rutenaciclo, sino un complejo η^3 -vinilcarbeno, en donde la distancia del Ru a los carbonos C3, C9 y C10 es de 2.372, 2.210 y 1.868 Å, respectivamente [(η^3)-I-18_A].

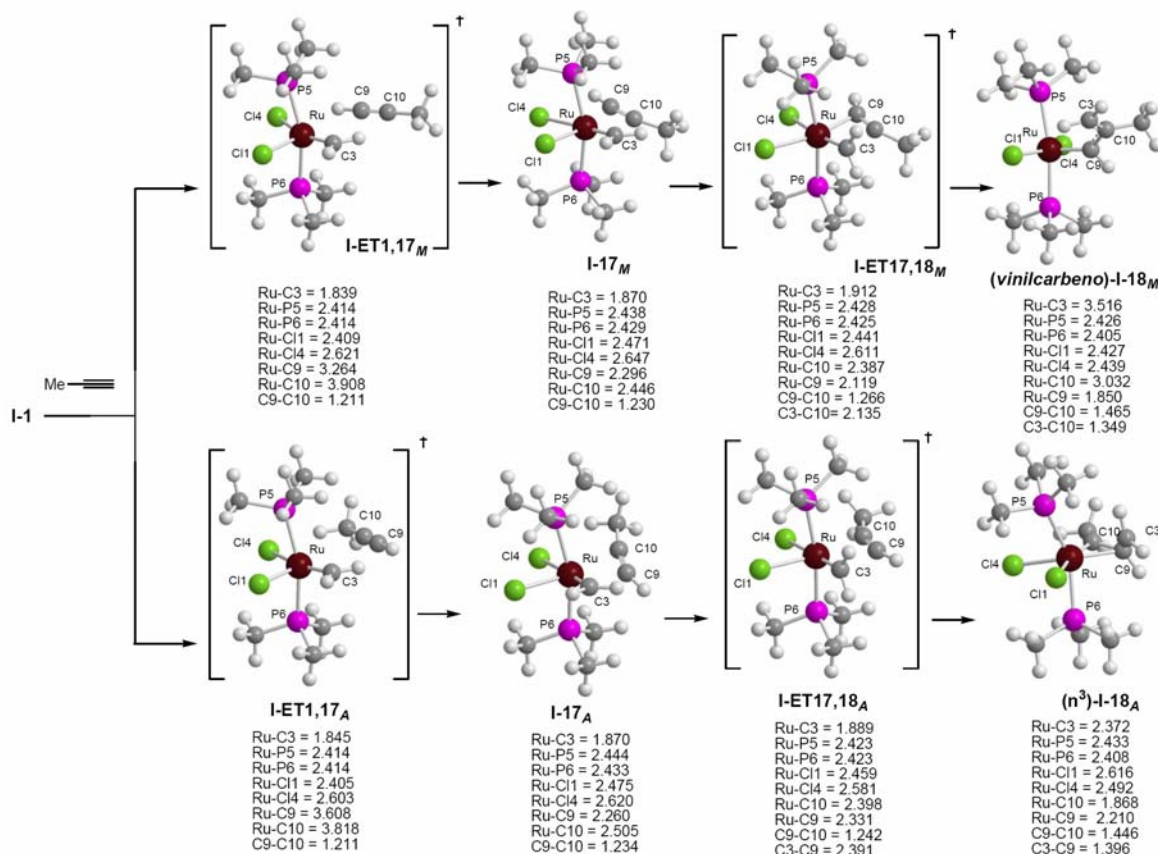


Figura 13: Intermedios encontrados para el mecanismo asociativo para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación, **I-1**, y el propino, considerando las dos regioquímicas posibles. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de los intermedios involucrados en el mecanismo asociativo (figura 14), muestran que cuando el Ru se une al carbono menos sustituido del alquino, la barrera energética de la aproximación del propino al catalizador (**I-ET1,17_M**) es ligeramente inferior que cuando la regioquímica es la contraria (**I-ET1,17_A**). Sin embargo, la etapa limitante es la cicloadición [2+2], y en ese caso, la menor barrera energética corresponde a la regioquímica en donde el metal se une al carbono más sustituido del propino (**I-ET17,18_A**). Desde el punto de vista termodinámico, a pesar de que en ambos casos la reacción es altamente exotérmica, existe una gran diferencia en la energía de los productos formados, siendo mucho más favorable la obtención del complejo *cisoid* de vinilcarbeno [(**vinilcarbeno**)-**I-18_M**, $\Delta G = -28.0$ kcal/mol] que la del complejo η^3 -vinilcarbeno [(**η^3**)-**I-18_A**, $\Delta G = -14.7$ kcal/mol].

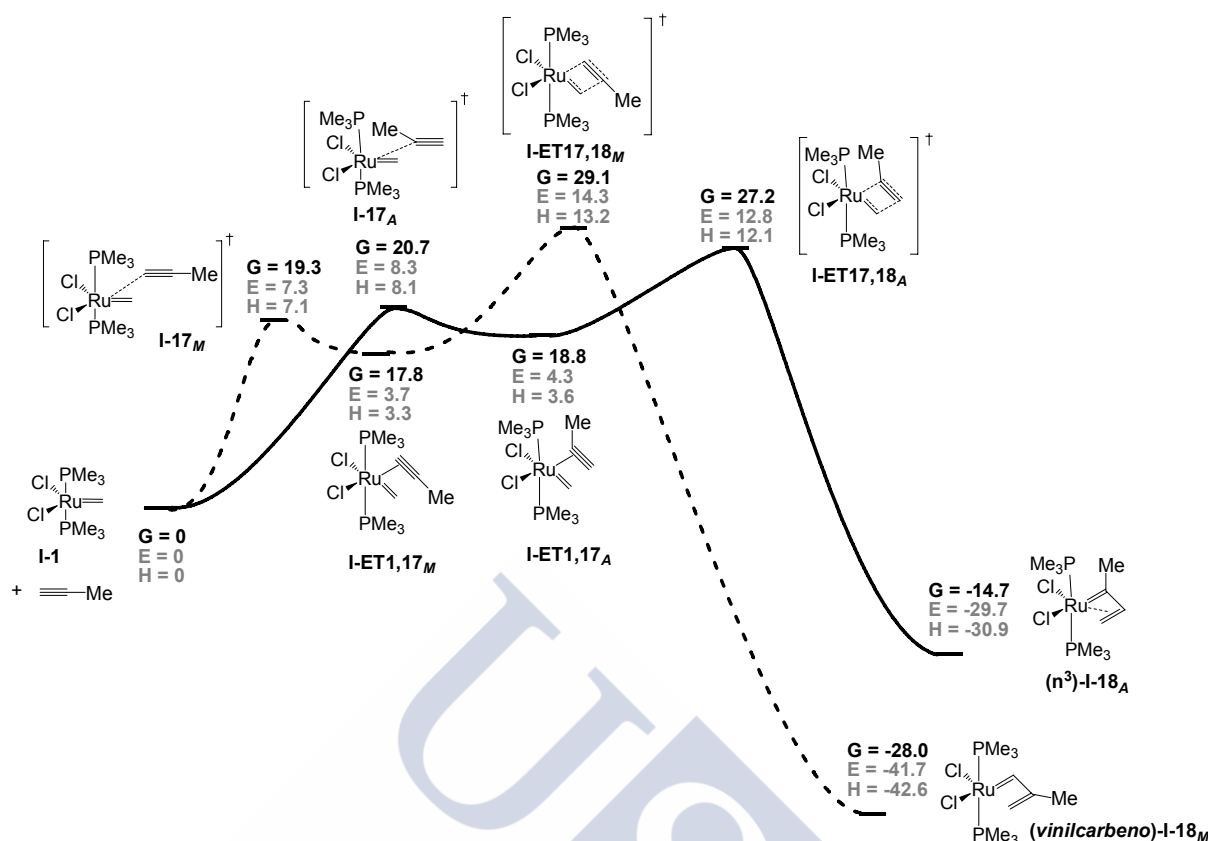


Figura 14: Coordenada de reacción para el mecanismo asociativo de la ciclación [2+2] con el catalizador de primera generación y el propino, teniendo en cuenta las dos posibles regioquímicas. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema al sistema I-1 + propino.

La comparación entre los mecanismos disociativo y asociativo para el propino (con la regioquímica más favorable en cada caso, es decir, con el metal unido al carbono más sustituido del alquino) muestra que de nuevo, el mecanismo más favorable es el asociativo, tanto cinética, como termodinámicamente (figura 15). La etapa limitante de ambos procesos es la cicloadición [2+2], que presenta unos valores de ΔG de 29.3 y 27.2 kcal/mol, para el mecanismo disociativo (I-ET15,16_A) y asociativo (I-ET15,16_A), respectivamente. La presencia de un grupo metilo en el alqueno y el alquino hace que la diferencia entre ambos mecanismos ya no sea tan acusada como ocurría en el caso del eteno y el etino. De todas formas, y aunque el mayor impedimento estérico que introducirían los ligandos reales podrían desfavorecer este mecanismo, en base a los resultados que hemos obtenido no podría descartarse un mecanismo de tipo asociativo cuando la metátesis tiene lugar con propino hasta llevar a cabo un estudio con dichos ligandos PCy₃.

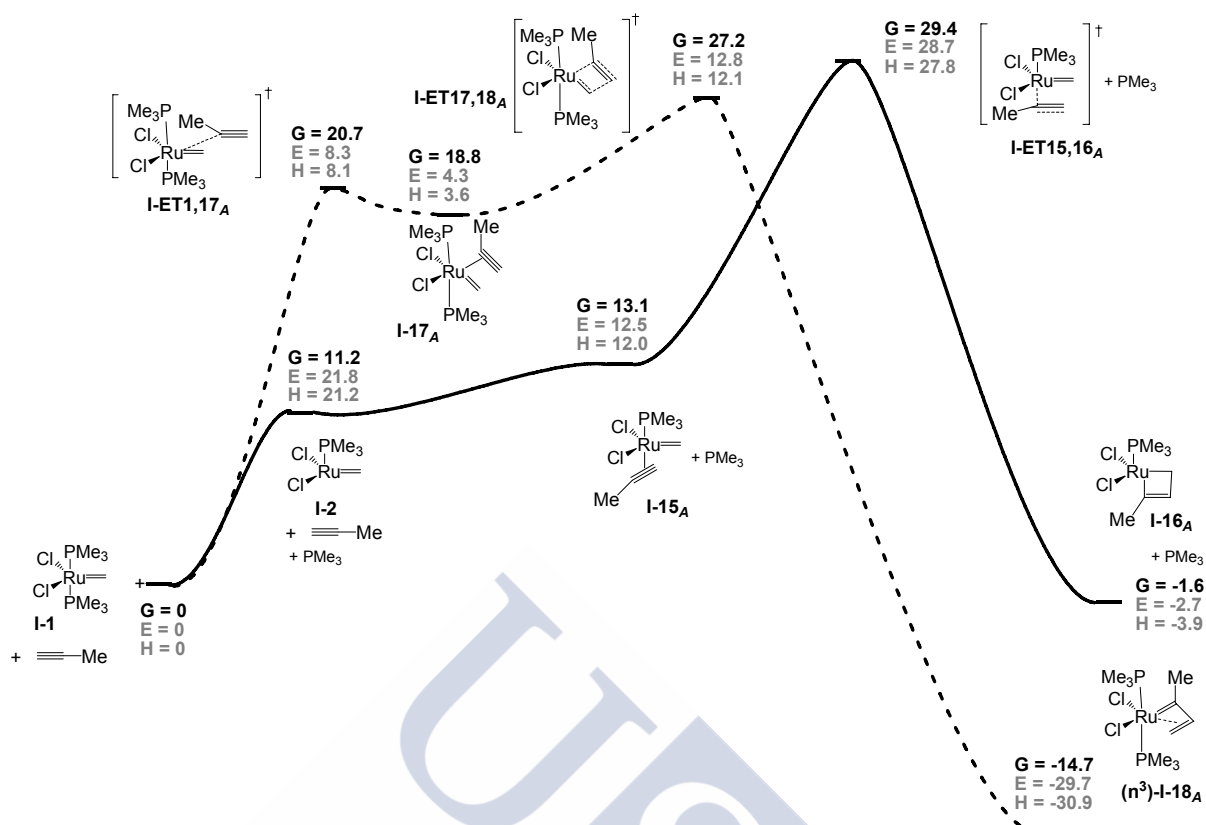


Figura 15: Comparación entre el mecanismo disociativo (línea continua) y asociativo (línea discontinua) para la ciclación [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación y el propino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema I-1 + propino.

3.2.3. Metátesis con 3-metil-1-buteno. Mecanismo disociativo

Para completar el estudio mecanístico de la metátesis de alquenos y alquinos monosustituídos, decidimos investigar la influencia del sustituyente con el que se obtuvieron mejores resultados experimentales en el sistema dienínico estudiado en el Capítulo I, es decir, un grupo isopropilo. Así pues, en primer lugar estudiamos la cicloadición [2+2] con el 3-metil-1-buteno, centrándonos únicamente en la búsqueda de un mecanismo disociativo, y teniendo en cuenta las dos posibles regioquímicas que podrían producirse, según que el metal se una al carbono del alqueno más sustituido o al menos sustituido. En ambos casos, los intermedios encontrados (*Material compl.*) presentan estructuras similares a los obtenidos con el eteno y el propeno, observándose de nuevo una coordinación del alqueno paralela al carbeno, y la formación de un metalaciclobutano como producto de la cicloadición [2+2]. Sus energías (figura 16) muestran una preferencia considerable (entorno a las 3 kcal/mol) a favor de la regioquímica en la que el metal se une al carbono más sustituido del alqueno (I-ET19,20_A), conduciendo en ese caso a un

metalaciclobutano aproximadamente 6 kcal/mol más estable (**I-20_A**).

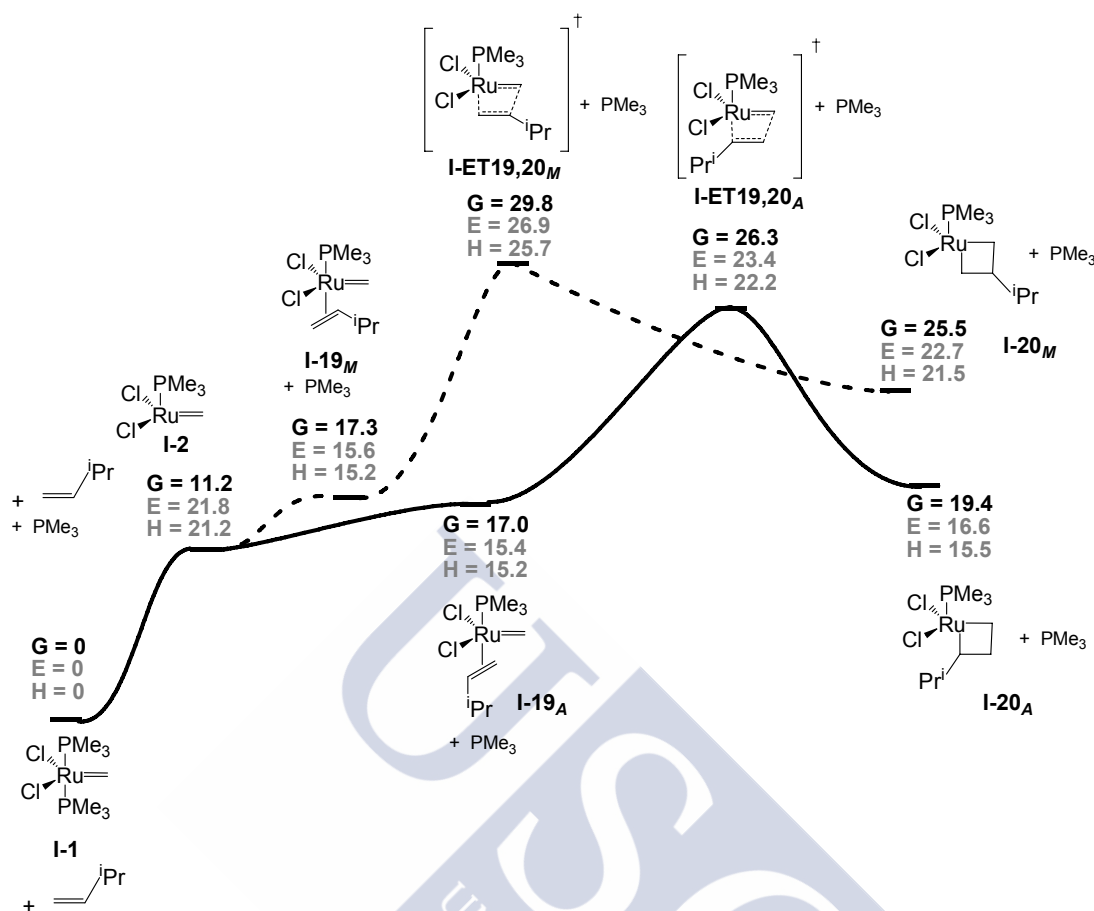


Figura 16: Coordenada de reacción para el mecanismo disociativo de formación del rutenaciclo con el catalizador de Grubbs de primera generación y el 3-metil-1-buteno, considerando las dos posibles regioquímicas. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **I-1** + 3-metil-1-buteno.

3.2.4. Metátesis con 3-metil-1-butino. Mecanismo disociativo y asociativo

A pesar de que no haber llevado a cabo ningún estudio experimental con sistemas que poseen un grupo isopropilo en el alquino, decidimos investigar de forma teórica también el 3-metil-1-butino, con el fin de analizar el efecto de un sustituyente más voluminoso que el metilo en un alquino monosustituido. Los intermedios encontrados para el mecanismo disociativo, ponen de manifiesto la gran influencia que el grupo isopropilo ejerce sobre la regioquímica (figura 17). Cuando el metal se une al carbono menos sustituido del alquino, el producto que se obtiene tras la ciclación [2+2] es, una vez más, un rutenaciclo (**I-22_M**). Sin embargo, cuando el Ru se une al carbono más sustituido, dicha cicloadición conduce a un complejo η^3 -vinilcarbeno, con el vinilo interaccionando débilmente con el metal (η^3 -**I-22_A**), cuyas distancias Ru-C3 y Ru-C9 presentan valores de 2.951 y 2.544 Å,

respectivamente. También es de destacar que, nuevamente, en los intermedios **I-21_M** y **I-21_A** el alquino se sitúa perpendicular al carbeno, no pudiéndose encontrar intermedios análogos en donde la disposición del triple enlace sea paralela al carbeno.

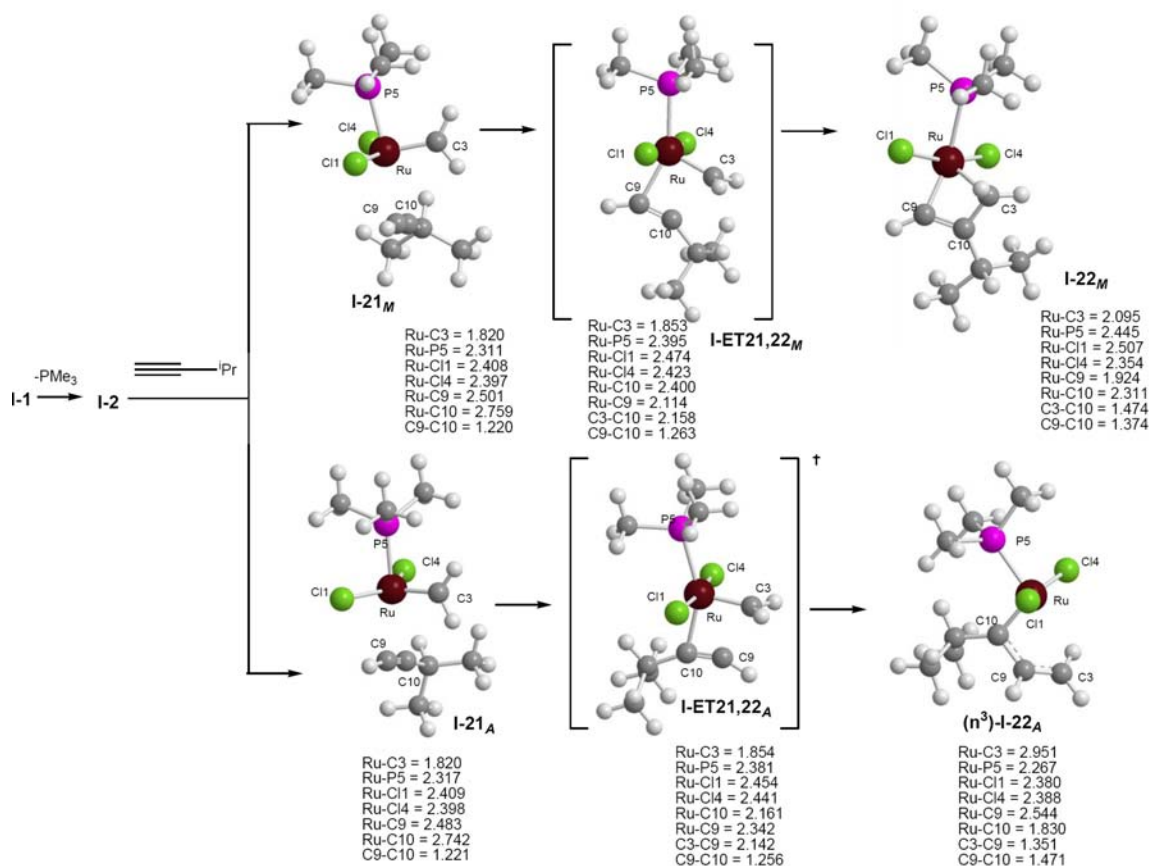


Figura 17: Intermedios encontrados para el mecanismo disociativo de la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación, **I-1**, y el 3-metil-1-butino, considerando las dos posibles regioquímicas. Las distancias están dadas en Å.

La comparación entre las energías de ambos mecanismos (figura 18) nos confirma que, una vez más, la regioquímica preferida es aquella en la que el metal se une al carbono más sustituido del alquino (**I-ET21,22_A**), siendo en este caso la diferencia entre las etapas limitantes, la cicloadición [2+2], alrededor de 3 kcal/mol. La energía del complejo η^3 -vinilcarbeno, **η^3 -I-22_A**, como era de esperar, es mucho más baja (entorno a 26.5 kcal/mol más estable) que la del metalaciclobuteno, **I-22_M**, lo que indica que su apertura resulta muy favorable desde el punto de vista termodinámico.

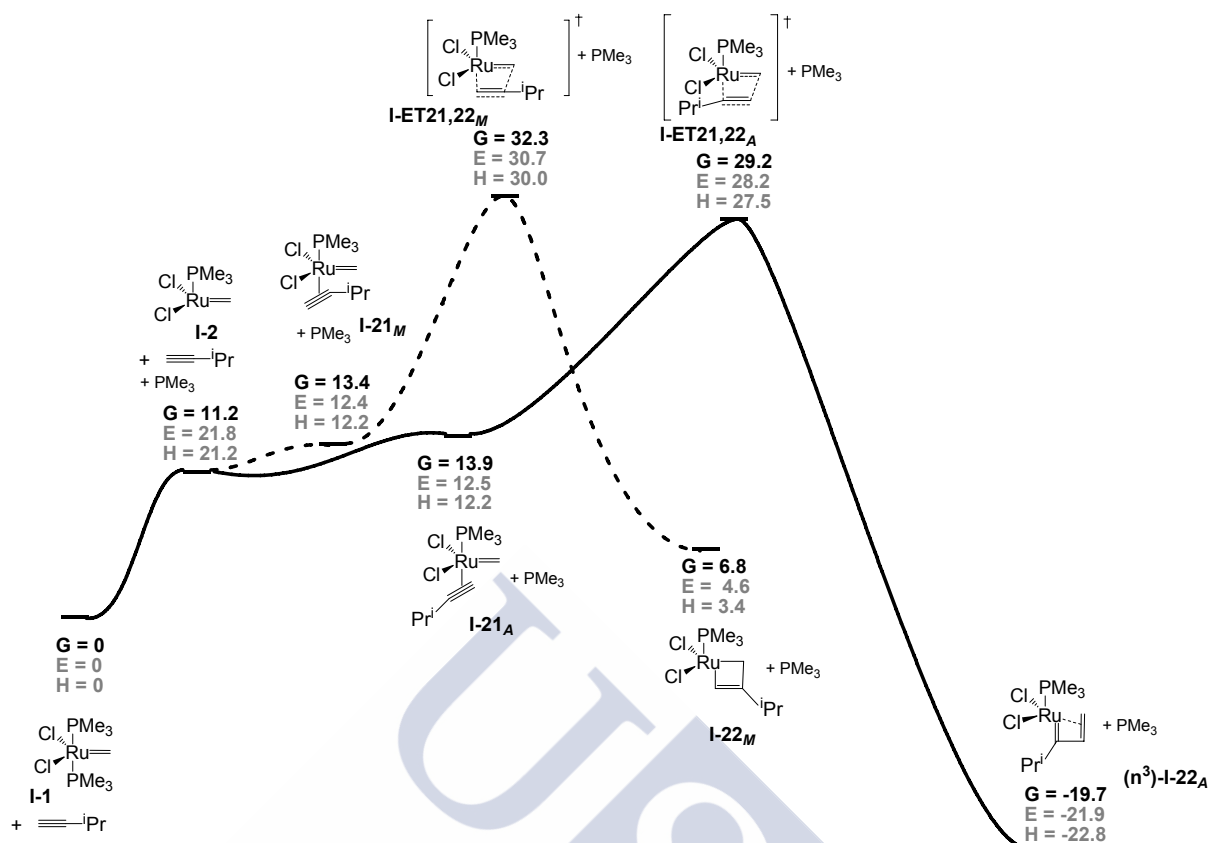


Figura 18: Coordenada de reacción del mecanismo disociativo para la ciclación [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación y el 3-metil-1-butino, considerando las dos posibles regioquímicas. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **I-1** + 3-metil-1-butino.

El estudio del mecanismo asociativo con este sistema condujo a intermedios con estructuras similares a las obtenidas con el propino (figura 19). En los complejos **I-23_M** y **I-23_A** el alquino se sitúa paralelo al carbeno, al igual que ocurría en el caso del propino. Cuando el Ru se une al carbono menos sustituido, la cicloadición genera un vinilcarbeno, [(**vinilcarbeno**)-**I-24_M**], en donde el doble enlace no se coordina al metal (la distancia Ru-C3 es de 3.498 Å). Sin embargo, cuando el Ru se une al carbono más sustituido, la cicloadición produce un complejo de η^3 -vinilcarbeno, [(η^3)-**I-24_A**], en donde la distancia del Ru a los carbonos C3, C9 y C10 es de 2.364, 2.201 y 1.873 Å, respectivamente.

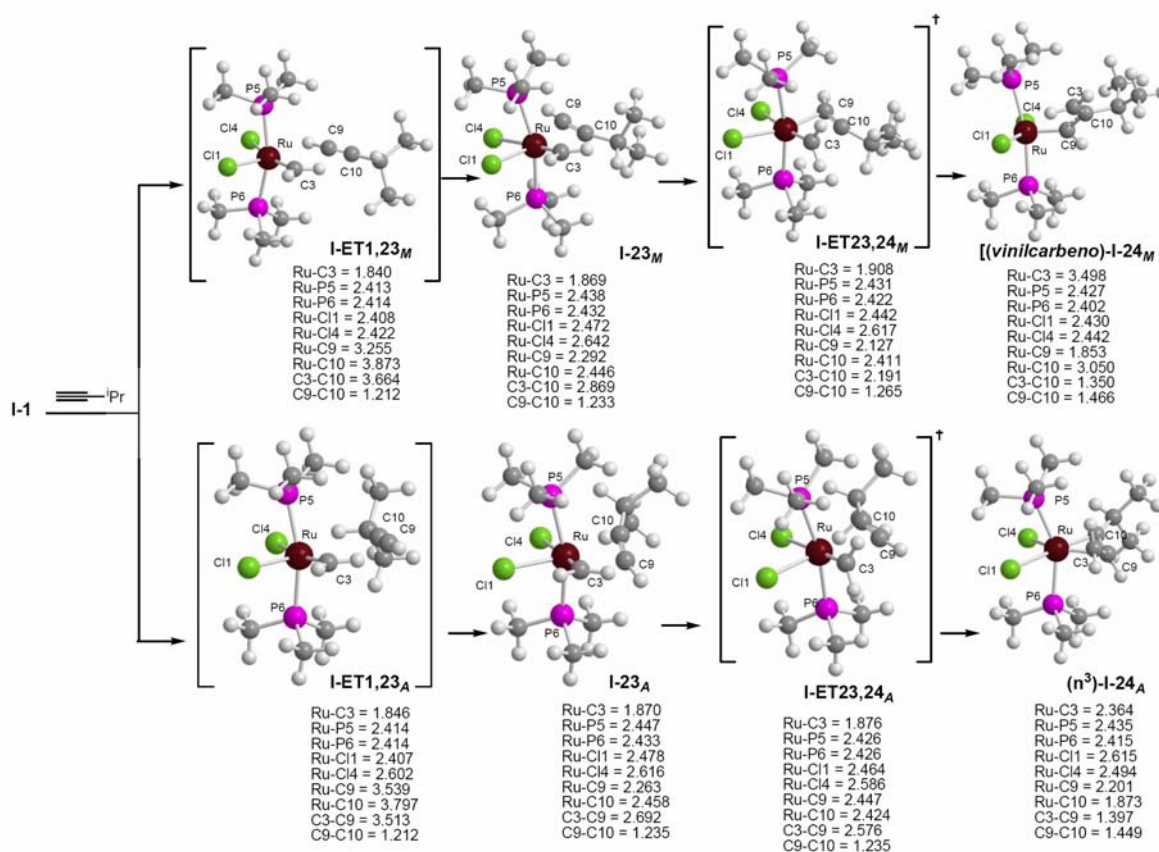


Figura 19: Intermedios encontrados para el mecanismo asociativo de la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación, **I-1**, y el 3-metil-1-butino, considerando las dos posibles regioquímicas. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de estos intermedios (figura 20) sugieren que existe una pequeña preferencia por la unión del metal al carbono más sustituido del alquino, sin embargo, las etapa limitantes presentan ahora energías muy similares entre sí, diferenciándose sólo en aproximadamente 1 kcal/mol. En ambos casos, la ciclación es exotérmica, y de nuevo podemos comprobar como el complejo vinilcarbeno *cisoides*, en donde el grupo vinilo no está coordinado al metal, **(vinylcarbene)-I-24_M**, es mucho más estable que el complejo η^3 -vinilcarbeno, **(η^3)-I-24_A** (entorno a 12 kcal/mol).

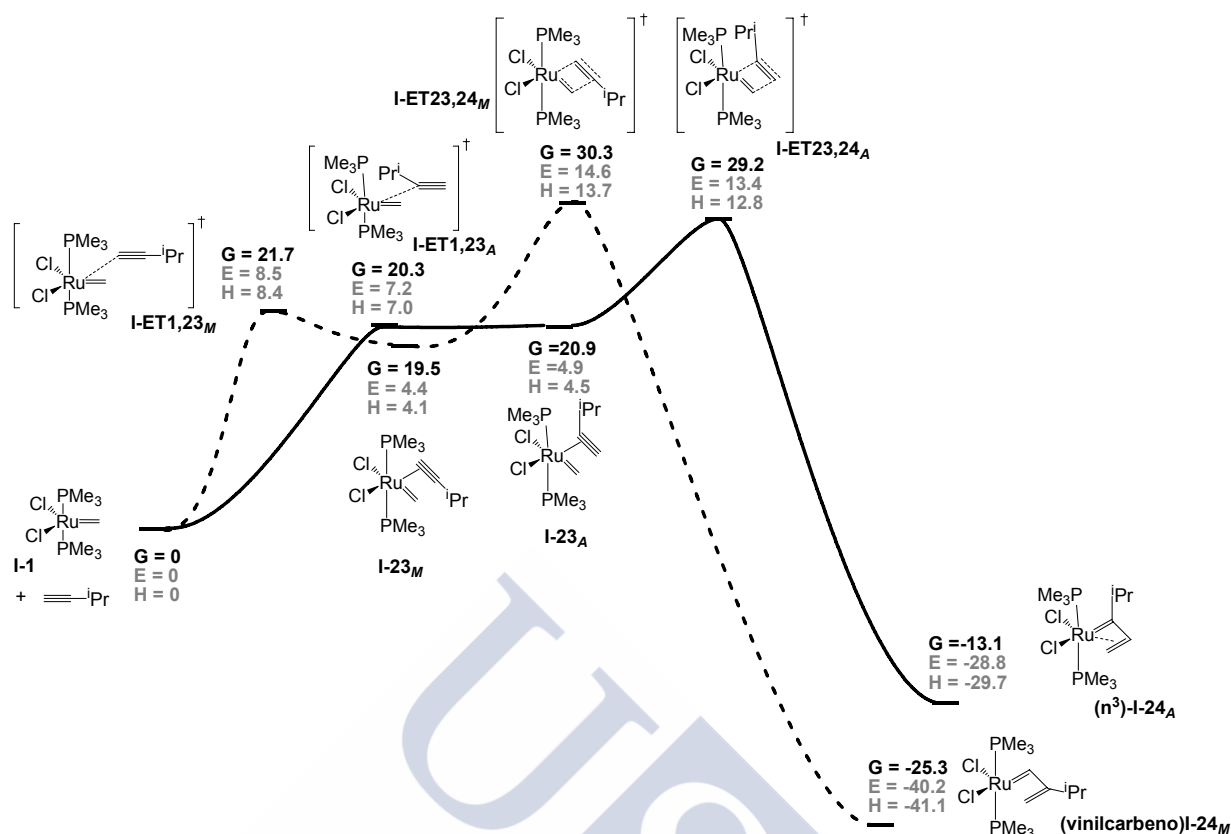


Figura 20: Coordenada de reacción del mecanismo asociativo para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación y el 3-metil-1-butino, considerando las dos posibles regioquímicas. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **I-1** + 3-metil-1-butino.

La comparación entre los mecanismos asociativo y disociativo para la reacción de metátesis con el 3-metil-1-butino (figura 21), considerando en ambos casos los que transcurren a través de la regioquímica más favorable, muestra que, a pesar de que el mecanismo asociativo presenta energías electrónicas y entalpías más bajas, cuando consideramos la energía libre de Gibbs, ambos mecanismos pueden considerarse competitivos. Desde el punto de vista termodinámico, el más favorecido es el disociativo, ya que la ΔG del complejo $(\eta^3)\text{-I-22}_A$ es 6.6 kcal más baja que la correspondiente al complejo $(\eta^3)\text{-I-24}_A$.

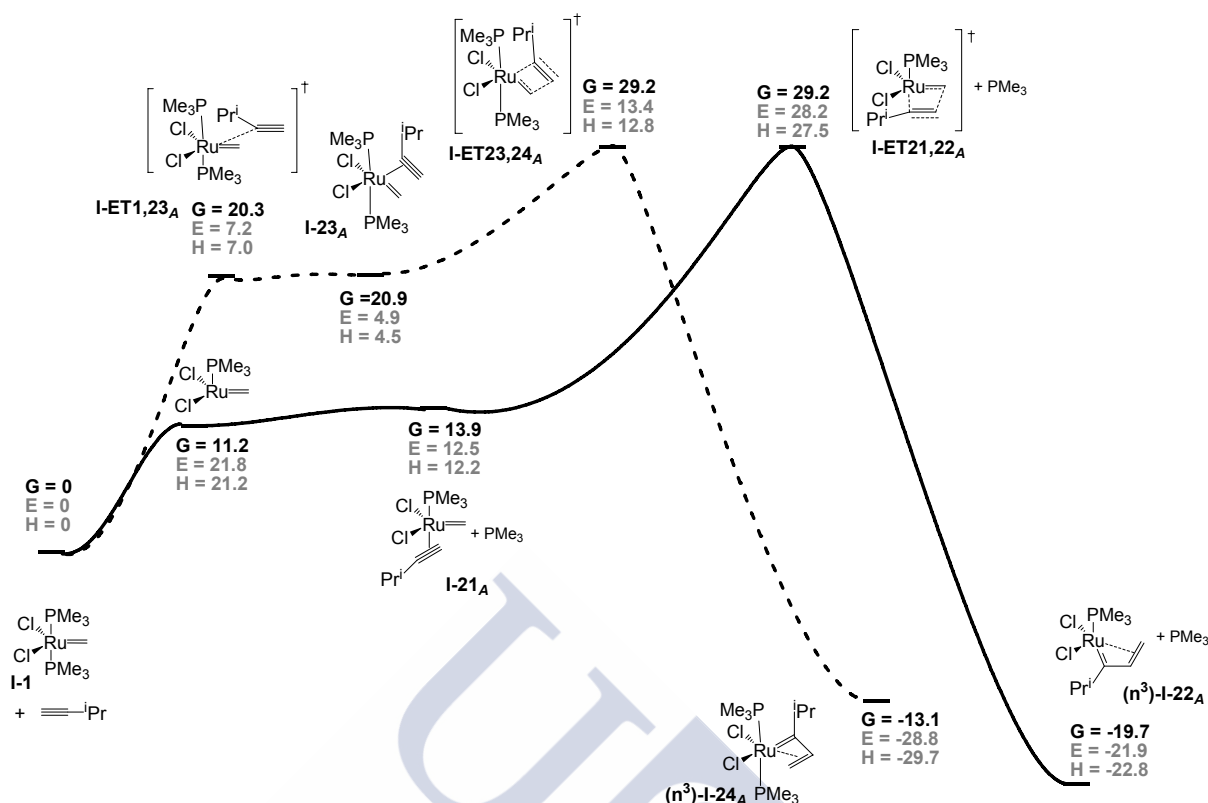


Figura 21: Coordenada de reacción del mecanismo disociativo (línea continua) y asociativo (línea discontinua) para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación y el 3-metil-1-butino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **I-1** + 3-metil-1-butino.

3.3. ESTUDIO CON ALQUENOS Y ALQUINOS DISUSTITUIDOS

3.3.1. Metátesis con 2-buteno y 4-metil-2-penteno. Mecanismo disociativo

Para completar el estudio con el catalizador de Grubbs de primera generación, decidimos añadir un sustituyente metilo a los alquenos monosustituídos estudiados anteriormente, con lo que los nuevos sistemas a estudiar serían el 2-buteno y el 4-metil-2-penteno, e investigar, para ambos, únicamente el mecanismo disociativo. En el caso del 2-buteno, sólo puede darse una posible regioquímica en la formación del metalaciclo, y con el 4-metil-2-penteno, a pesar de que es posible la existencia de dos regioquímicas diferentes en función del carbono del alqueno al que se une al metal, únicamente estudiamos la que se obtendría cuando el metal se une al carbono que posee el sustituyente más voluminoso, en vista de los resultados obtenidos con los otros alquenos, que confirmaban que en todos los casos esta era la regioquímica preferida. En ambos casos, como era de esperar, el producto de la ciclación [2+2] fue un rutenaciclobutano (**I-26_A** y **I-28_A**) (figura 22). Las etapas limitantes para los dos sistemas (**I-ET25,26_A** y **I-ET27,28_A**) presentan energías

casi idénticas ($\Delta G = 29.9$ y 30.5 kcal/mol, respectivamente). Cuando comparamos estas energías con las encontradas con el eteno, el propeno y el 3-metil-1-buteno ($\Delta G = 21.8$ y 25.6 y 26.3 kcal/mol, respectivamente), puede observarse que la energía de la cicloadición aumenta con la sustitución en el alqueno.

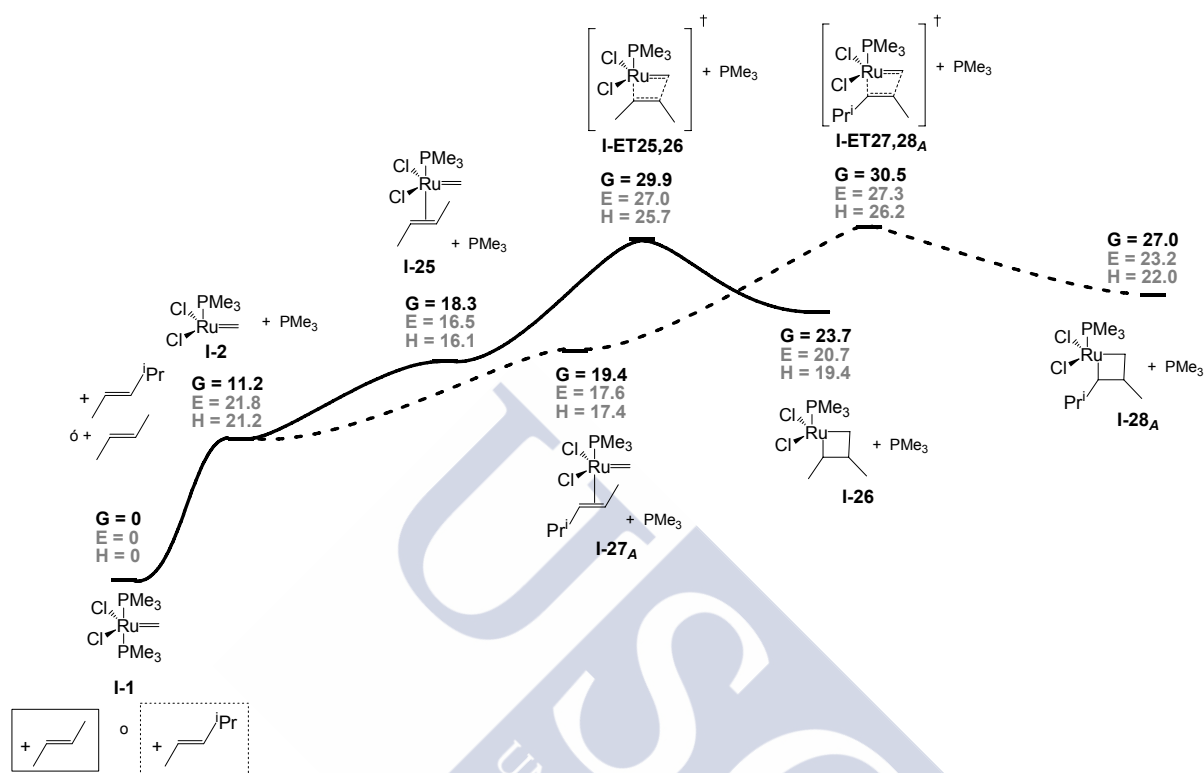


Figura 22: Coordenada de reacción del mecanismo disociativo para la ciclación [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación y el 2-buteno (línea continua) y el 4-propil-2-penteno (línea discontinua). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema I-1 + 2-buteno ó 4-propil-2-penteno, respectivamente.

3.3.2. Metátesis con 2-butino. Mecanismo disociativo y asociativo

Finalmente, y con el fin de evaluar la influencia de la disustitución en el caso del alquino, decidimos estudiar la reacción de ciclación [2+2] con el 2-butino, a través de un mecanismo disociativo o asociativo. Dado que se trata de un sistema simétrico, ambas regioquímicas son idénticas. Los intermedios encontrados en el mecanismo disociativo (figura 23) no son muy diferentes de los encontrados con el etino y el propino, no encontrándose tampoco ningún intermedio análogo a I-29 en donde el alquino se sitúa en paralelo al carbeno. El producto de la cicloadición [2+2] es, una vez más, un rutenaciclo, I-30. En el caso del mecanismo asociativo, la cicloadición conduce a un complejo η^3 -vinilcarbeno, (η^3)-I-32, siendo las distancias del metal a los carbonos C3, C9 y C10 son de 2.376, 2.269 y 1.871 Å, respectivamente.

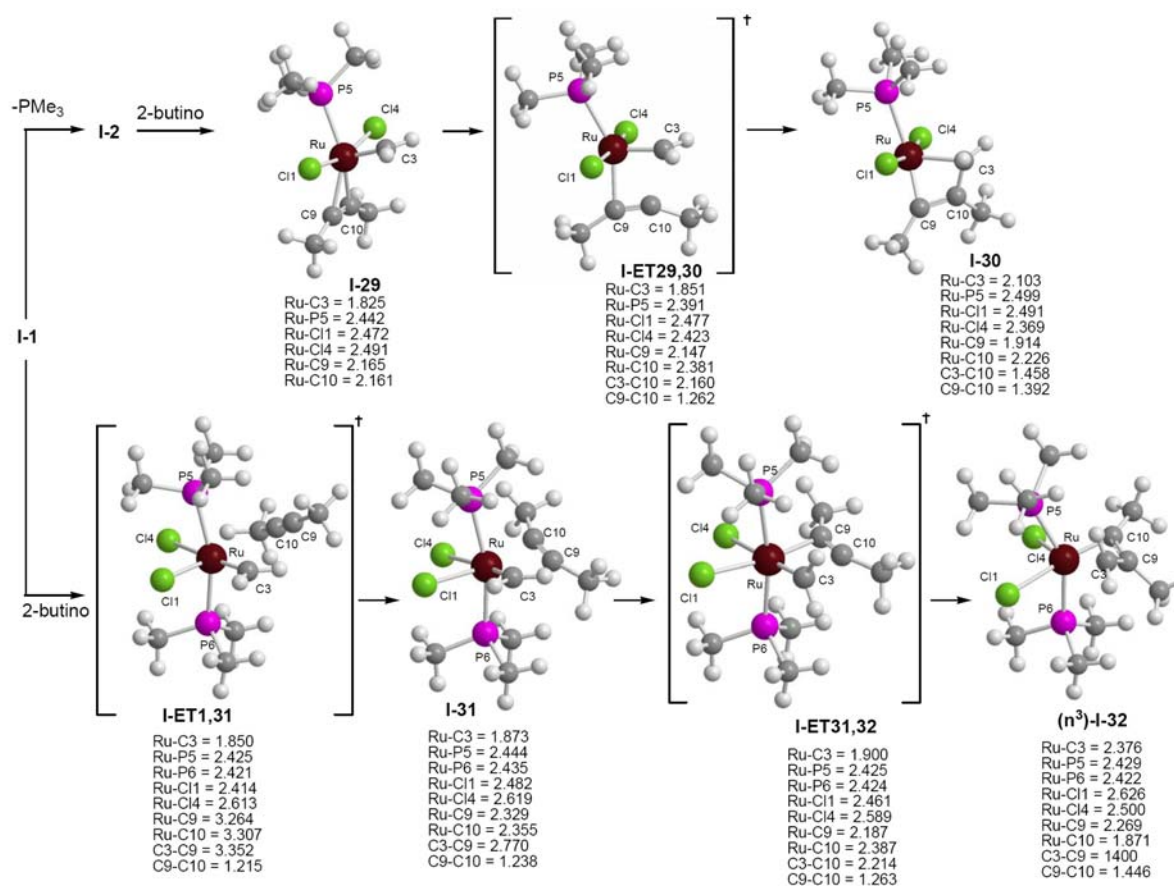


Figura 23: Intermedios encontrados para el mecanismo asociativo y disociativo de la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación, **I-1**, y el 2-butino. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de ambos mecanismos, asociativo y disociativo, (figura 24), muestran que incluso con alquinos disustituídos, el mecanismo asociativo es ligeramente más favorable que el disociativo. La diferencia entre las energías electrónicas y entálpicas de las etapas limitantes (**I-ET31,32** y **I-ET29,30**) es grande (entorno a 14.5 kcal/mol) pero disminuye enormemente cuando tenemos en cuenta el efecto entrópico, introducido en la energía libre de Gibbs (diferencia entre ambos mecanismos < 1 kcal/mol). Desde el punto de vista termodinámico, la cicloadición a través del mecanismo disociativo es endotérmica, mientras que cuando la reacción tiene lugar mediante un mecanismo asociativo, se desprende energía, consecuencia de la formación de un complejo de η^3 -vinilcarbeno, (**η^3 -I-32**).

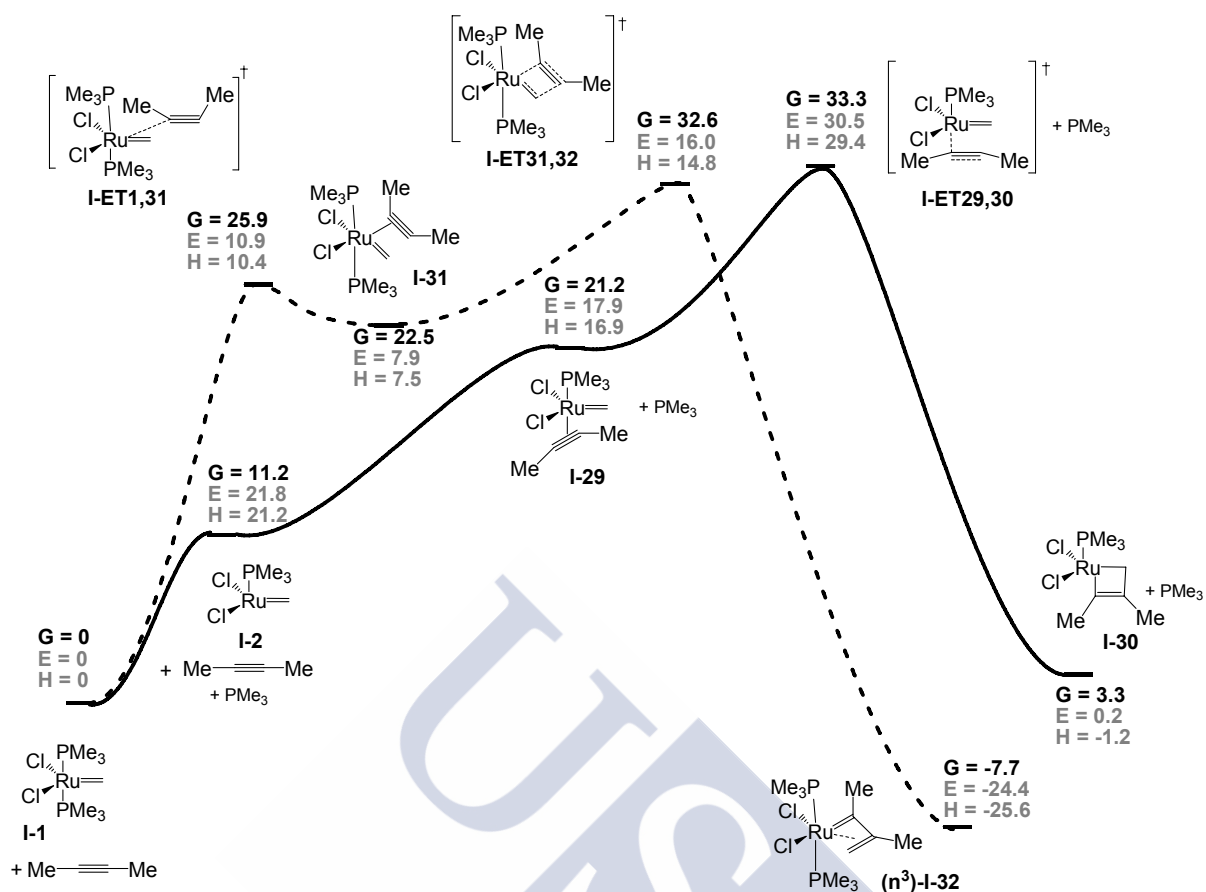


Figura 24: Coordenada de reacción para el mecanismo disociativo (línea continua) y asociativo (línea discontinua) de la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de primera generación y el 2-butino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema I-1 + 2-butino.

3.4. CONCLUSIONES PARA EL CATALIZADOR DE GRUBBS DE PRIMERA GENERACIÓN

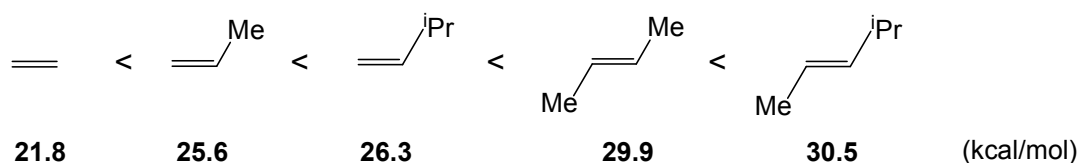
En la tabla 1 se muestran las energías libres de Gibbs de la etapa limitante (la cicloadición [2+2]), encontradas para todos los sistemas estudiados y teniendo en cuenta el mecanismo más favorable para cada uno de ellos.

Tabla 1: Energías libres de Gibbs para la cicloadición [2+2] con los distintos sistemas estudiados.^a

SISTEMA	$\Delta G/\text{kcal mol}^{-1}$	TIPO DE MECANISMO
	21.8	Disociativo
	23.6	Asociativo
	25.6	Disociativo
	27.2	Asociativo
	26.3	Disociativo
	29.2	Disociativo/asociativo
	29.9	Disociativo
	30.5	Disociativo
	32.6	Asociativo

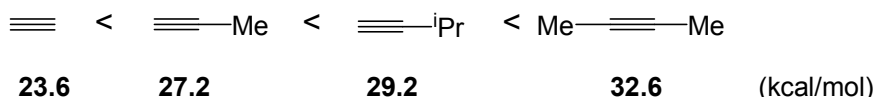
^a Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema correspondiente+ I-1.

En el caso de los alquenos (esquema 64), la energía libre de Gibbs de la cicloadición aumenta mucho al pasar del no sustituido, al monosustituido y al disustituido (casi 4 kcal/mol en cada caso). Sin embargo, permanece bastante constante cuando lo único que cambia es el tipo de sustituyente sobre el alqueno (25.6 y 26.6 kcal/mol para el caso de un alqueno monosustituido en donde se ha cambiado un grupo metilo por un grupo isopropilo; 29.9 y 30.5 kcal/mol para el caso de un alqueno disustituido, en donde uno de los sustituyentes metilo se cambia por un grupo isopropilo).



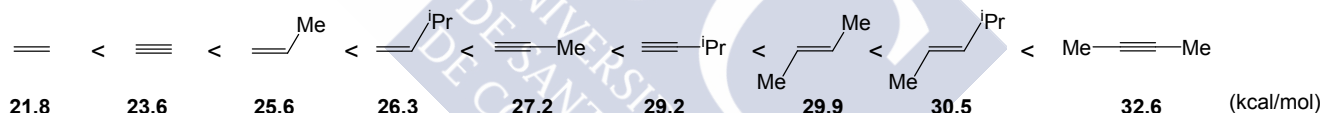
Esquema 64

En el caso de los alquinos (esquema 65), también se observa un aumento de la energía libre de Gibbs en la etapa limitante al pasar de un alquino no sustituido (23.6 kcal/mol), a monosustituido (27.2 o 29.2 kcal/mol) y a disustituido (32,6 kcal/mol). El cambio que se produce en dicha energía cuando en un alquino monosustituido se sustituye un grupo Me por un isopropilo (27.2 a 29.2 kcal/mol), es bastante mayor que en el caso de los alquenos (2 kcal/mol frente a 0.6).



Esquema 65

Si comparamos las energías de todas las etapas limitantes, y utilizamos esto para establecer un orden de reactividad en una reacción de metátesis de eninos intermolecular (esquema 66), podemos ver que ésta sigue un orden lógico, de acuerdo a lo esperado. El proceso más favorable es la reacción con la olefina que no está sustituida, a continuación con el alquino no sustituido, luego con las olefinas monosustituidas, los alquinos monosustituidos, los alquenos disustituidos y finalmente los alquinos disustituidos. Es decir, para un mismo tipo de sustitución, el catalizador de Grubbs de primera generación preferirá reaccionar con los alquenos antes que con los alquinos.



Esquema 66

En el sistema dienínico estudiado en el Capítulo I, el catalizador de Grubbs, se encontrará, *a priori*, con una olefina monosustituida, otra disustituida y con un alquino monosustituido. A pesar de ser muy arriesgado, por tratarse de un sistema muy concreto, si extrapolamos los resultados computacionales obtenidos para la metátesis intermolecular a dicho sistema (figura 25), podemos ver que, curiosamente, las energías de las etapas limitantes en el caso de la metátesis intermolecular, reproducen el comportamiento que se observa en dicho sistema cuando se obtiene el bicyclo deseado. Así, dichos resultados sugieren que lo más favorable sería que el catalizador de primera generación empezase a reaccionar con la olefina menos sustituida (25.6 kcal/mol), a continuación con el alquino (27.2 kcal/mol), y por último, con la olefina más sustituida (29.9 kcal/mol, cuando la sustitución es un grupo metilo, o 30.5 kcal/mol, cuando la sustitución es un grupo isopropilo). Sin embargo, a pesar de la coincidencia, hay que tener en cuenta que

se trata de una reacción intramolecular, lo que fuerza a unas conformaciones que no se están modelizando adecuadamente. Además, la regioquímica por la que el metal se une al alqueno o al alquino se verá forzada por dichas conformaciones.

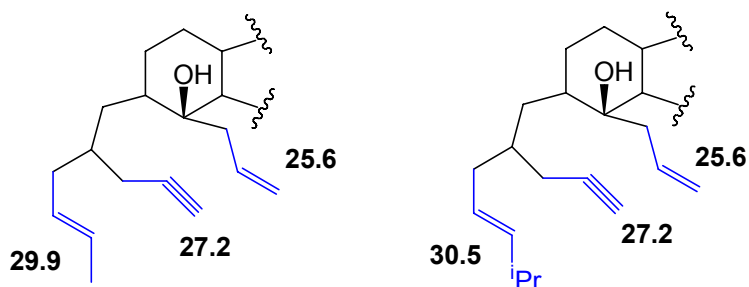
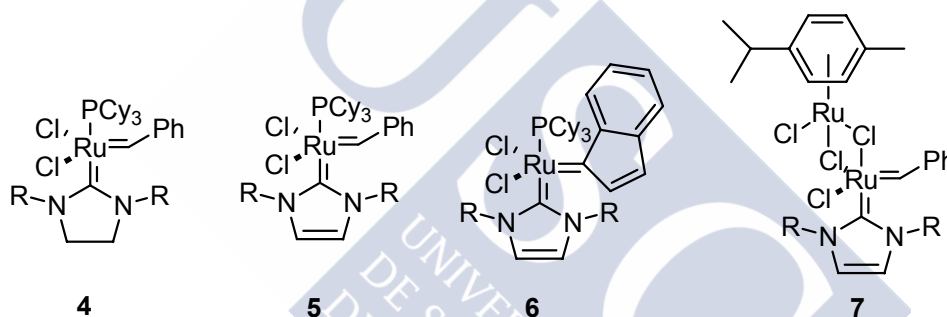


Figura 25: Extrapolación de las energías encontradas en el caso de la metátesis intermolecular, al sistema dienínico estudiado en el Capítulo I. Dichas energías están dadas en kcal/mol.

4. METÁTESIS CON EL CATALIZADOR DE GRUBBS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Como se ha mencionado en el capítulo anterior, la actividad de los catalizadores de Ru de primera generación se ha visto notablemente incrementada con la aparición de los de segunda generación, en donde una de las fosfinas es sustituida por un ligando imidazolio (esquema 12).⁴² Dicho ligando es un dador σ más fuerte que la fosfina, y por consiguiente parecería lógico que la pérdida de la PCy₃ en el mecanismo disociativo fuese más fácil en el caso de los catalizadores de segunda generación. Sin embargo, los estudios realizados por el grupo de Grubbs mediante estudios de RMN,^{47l,II,ñ} han puesto de manifiesto que la disociación de la fosfina es más lenta en los catalizadores de segunda generación que en los de primera. Esta activación menos favorable es luego enormemente compensada porque las especies activas que se obtienen a partir de los catalizadores de segunda generación prefieren evolucionar a través del mecanismo que conduce al producto, frente a una nueva coordinación con la molécula de fosfina.



Esquema 12

Los estudios computacionales que se han llevado a cabo con los catalizadores de segunda generación en donde no se utilizaron los ligandos reales, no reprodujeron los resultados anteriores, y mostraron que la disociación de la fosfina en el caso de los catalizadores de segunda generación presenta una menor energía que en los de primera generación. Los resultados teóricos que se obtuvieron con los modelos más sencillos, mostraron la tendencia lógica que implica que el mayor carácter de dador σ de los ligandos N-heterocíclicos haga más favorable esta etapa, por lo que puede concluirse que los resultados experimentales observados

⁴² (a) Huang, J. Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674. (b) Huang, J.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5375. (c) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247. (d) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953. (e) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751. (f) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783. (g) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416. (h) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *582*, 362. ⁴⁷ (l) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749. (II) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543. (ñ) Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103.

por Grubbs deben ser debidos, principalmente a efectos estéricos. Sólo con el sistema real (PCy₃) es posible reproducir los resultados experimentales que indican que la disociación de la fosfina es más fácil en los catalizadores de primera generación, a pesar de su menor reactividad.

Nuestro estudio computacional no ha sido llevado a cabo con los ligandos reales, sino utilizando un modelo para el catalizador **4** (utilizado experimentalmente en el capítulo I, esquema 12), en donde los grupos mesitilo han sido sustituidos por un grupo metilo y la PCy₃ por un ligando PMe₃ (**II-1**).

4.1. ESTUDIO CON ALQUENOS Y ALQUINOS NO SUSTITUIDOS

4.1.1. Metátesis con ETENO. Mecanismo disociativo

Dado que la reacción de metátesis con eteno ya ha sido estudiada computacionalmente en anteriores trabajos,⁴⁸ y que ya habíamos comprobado que el nivel de teoría que estábamos utilizando para el estudio reproducía cualitativamente dichos resultados, únicamente estudiamos el mecanismo disociativo, que es el mecanismo más favorable para el caso de las olefinas, con el fin de poder comparar los valores energéticos con los que obtendríamos para el resto de los sistemas. Los intermedios que se obtienen (*Material compl.*) son similares a los encontrados con el catalizador de primera generación y sus energías (figura 26) muestran, como ocurre en el resto de estudios computacionales que se han llevado a cabo con ligandos no reales,^{48k} que la disociación es más favorable para el caso del catalizador de segunda generación (8.4 kcal/mol frente a 11.2 para el de primera, en términos de ΔG). Podemos ver también que, como se encontraba en los mencionados estudios, el complejo que resulta de la coordinación del eteno al metal, el intermedio **II-3**, es más inestable (es decir, más reactivo) en el caso del catalizador de segunda generación que en el de primera (figura 3, pág. 68). Además, la barrera energética

⁴⁸ (a) Aagaard, O. M.; Meier, R. J.; Buda, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7174. (b) Meier, R. J.; Aagaard, O. M.; Buda, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *160*, 189. (c) Spivak, G. J.; Coalter, J. N., III. *Organometallics* **1998**, *17*, 999. (d) Coalter, J. N., III; Spivak, G. J.; Grard, H.; Clot, E.; Davidson, E. R.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9388. (e) Coalter, J. N., III; Bollinger, J. C.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 925. (f) Ferrando-Miguel, G.; Coalter, J. N., III; Gerard, H.; Huffman, J. C.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 687. (g) Ferrando, G.; Gerard, H.; Spivak, G. J.; Coalter, J. N., III; Huffman, J. C.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6610. (h) Coalter, J. N., III; Bollinger, J. C.; Huffman, J. C.; Werner-Zwanziger, U.; Caulton, K. G.; Davidson, E. R.; Gerard, H.; Clot, E.; Eisenstein, O. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 9. (i) Dolker, N.; Frenking, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 225. (j) Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8965. (k) Vyboishchikov, S. F.; Bühl, M.; Thiel, W. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 3962. (l) Adlhart, C.; Chen, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4484. (ll) Fomine, S.; Martínez Vargas, S.; Tlenkopatchev, M. A. *Organometallics* **2003**, *22*, 93. (m) Bernardi, F.; Bottoni, A.; Miscione, G. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 940. (n) Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496.

de la cicloadición [2+2] que conduce al metalaciclo **II-4** es menor también en el caso del catalizador de segunda generación. Asimismo, puede observarse que el rutenaciclo que se obtiene con el catalizador de primera generación es menos estable que el que resulta de la cicloadición con el catalizador de segunda generación.

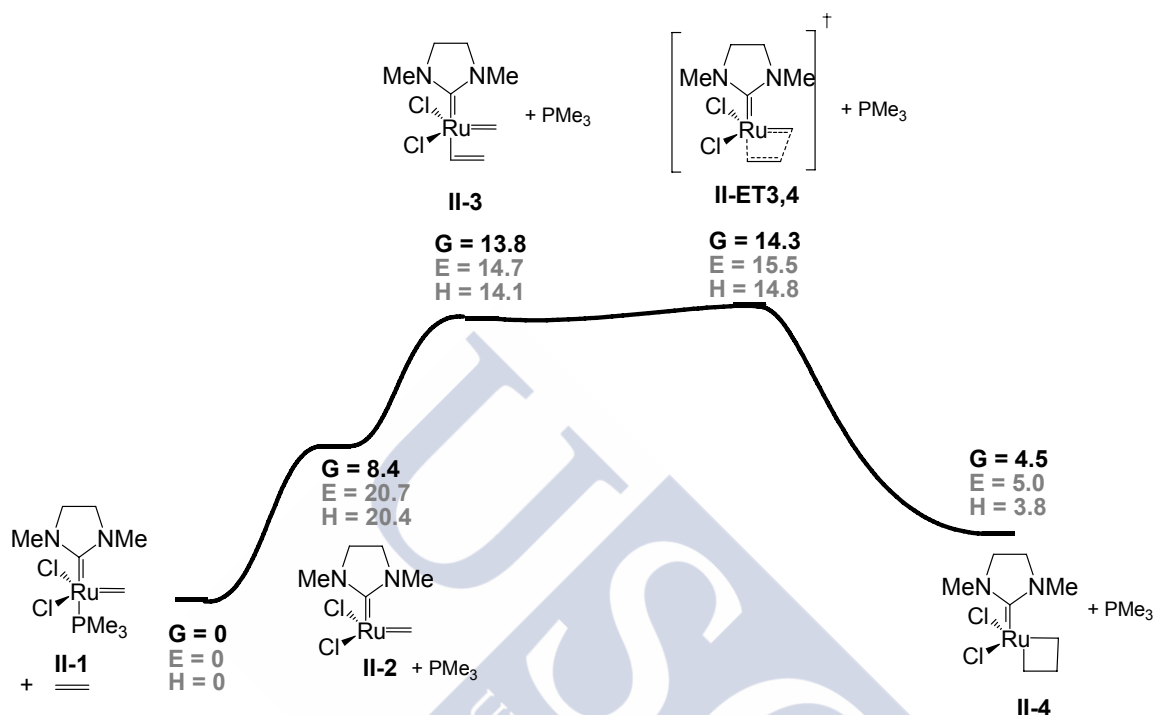


Figura 26: Coordenada de reacción para el mecanismo disociativo de la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación y el eteno. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **II-1** + eteno.

4.1.2. Metátesis con ETINO. Mecanismo disociativo y asociativo

En vista de los resultados obtenidos con el catalizador de primera generación, que favorecían el mecanismo asociativo para la reacción de metátesis con el etino, en este caso estudiamos, además del mecanismo disociativo, también el asociativo. (figura 27). Al igual que Straub⁹⁰, encontramos que la cicloadición [2+2] no conduce al rutenaciclobuteno, sino a un complejo vinilcarbeno *cisoides* [(**vinilcarbeno**)-**II-8**]. También pudimos observar que, de nuevo, al igual que ocurría con el catalizador de primera generación, cuando el alquino se coordina al Ru en *trans* al ligando imidazolio, se situó de forma perpendicular al carbeno, lo que probablemente hará que las barreras de la cicloadición sean mayores que para el alqueno, debido a la necesidad de una rotación del etino para colocarse paralelo al carbeno y hacer posible la cicloadición. Cuando el mecanismo es asociativo, la cicloadición conduce

⁹⁰ Lippstreu, J. J.; Straub, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7444.

a un complejo η^3 -vinilcarbeno, **η^3 -II-12**, en donde el grupo vinilo está coordinado al metal, al igual que ocurría con el catalizador de primera generación.⁹⁵

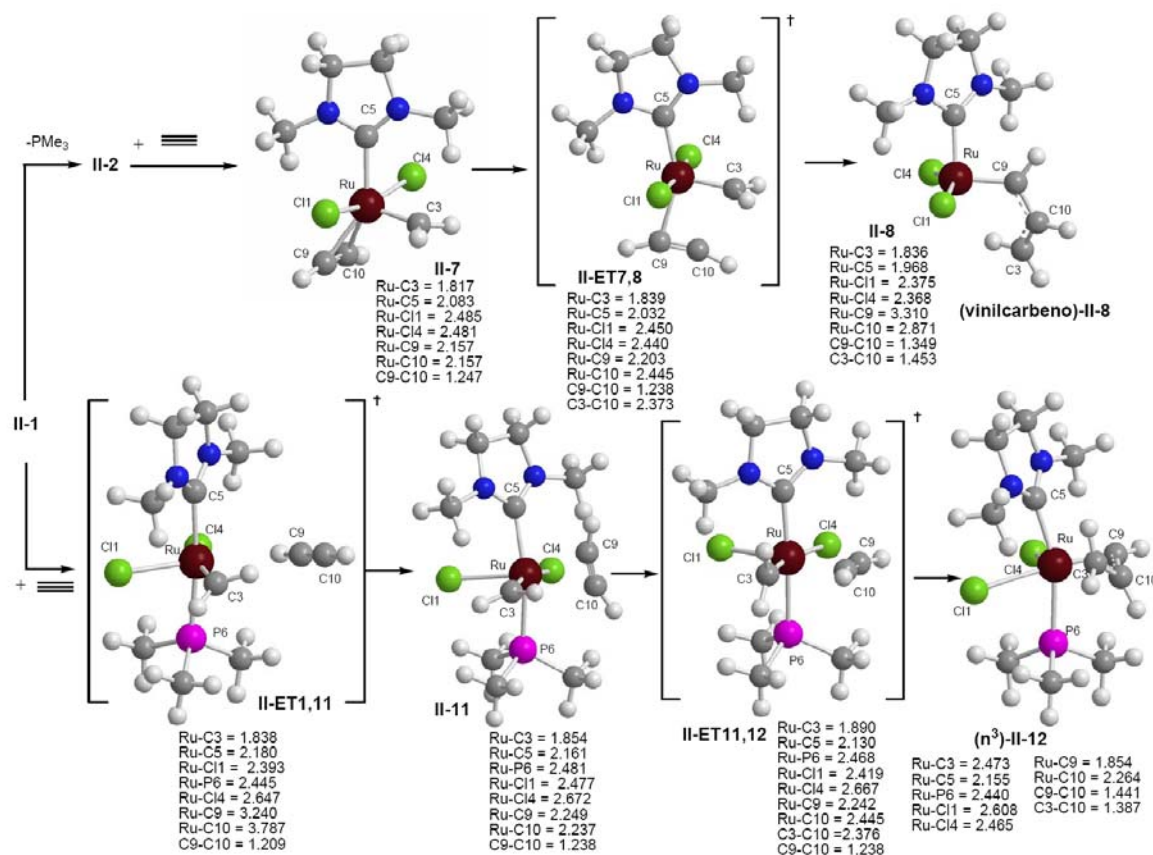


Figura 27: Intermedios encontrados para el mecanismo disociativo y asociativo de la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación, **II-1**, y el etino. Las distancias están dadas en Å.

Las energías electrónicas y entálpicas de los intermedios involucrados en ambos mecanismos (figura 28a) favorecen el mecanismo asociativo, sin embargo, la introducción del factor entrópico, considerado en la energía libre de Gibbs, muestra que el mecanismo disociativo es el que presenta una barrera energética con inferior energía (**II-ET7,8**). Dicha barrera también es inferior a la de la etapa análoga con el catalizador de primera generación [**I-ET7,8**, $\Delta E = 29.2$, $\Delta H = 28.0$ y $\Delta G = 28.2$ kcal/mol, figura 6, pág. 72)

⁹⁵ Cuando utilizamos un modelo con H en los N del ligando imidazolio, en lugar de los Me, la cicloadición en ese caso sí condujo al rutenociclobuteno en el mecanismo disociativo. En el mecanismo asociativo, también se observaron diferencias, obteniéndose un complejo *cisoides* de vinilcarbeno, en donde el grupo vinilo está alejado del Ru.

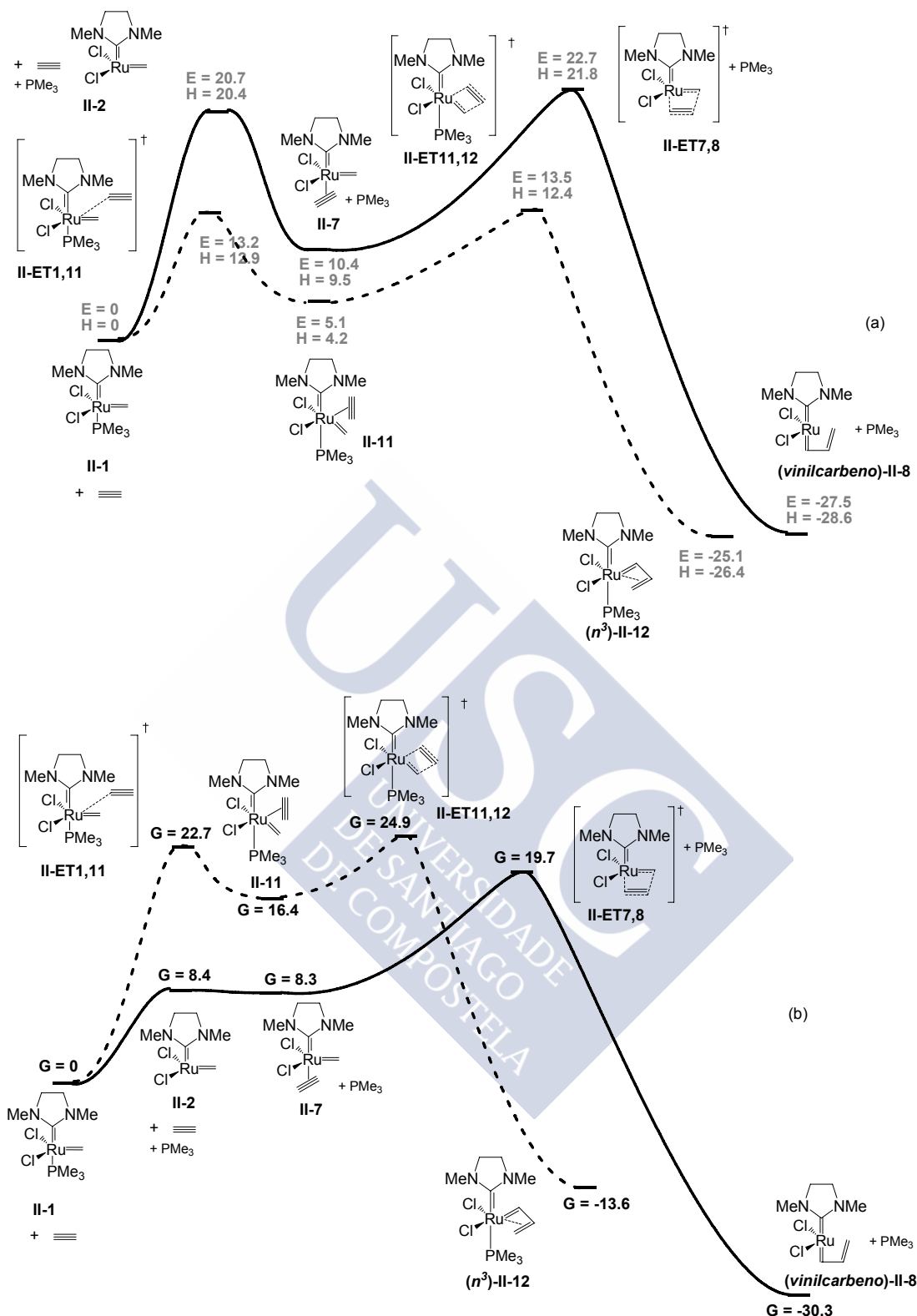
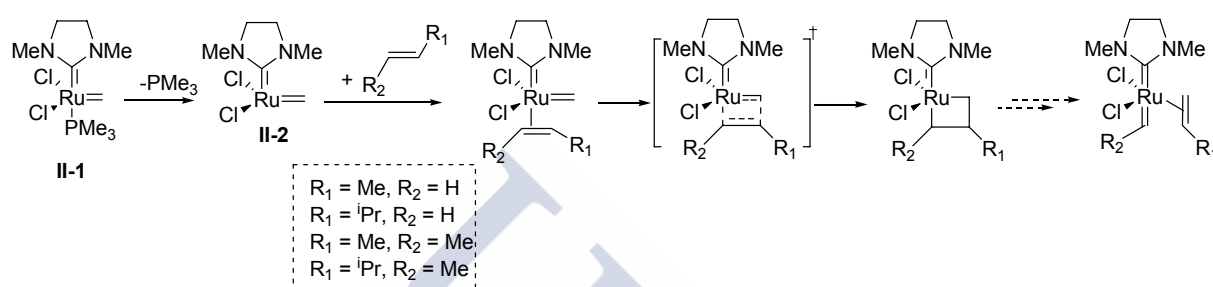


Figura 28: Coordenada de reacción del mecanismo disociativo (línea continua) y asociativo (línea discontinua) para la ciclación [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación, considerando la energía electrónica/entalpía (a) o la energía libre de Gibbs (b). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **II-1** + etino.

4.2. ESTUDIO CON ALQUENOS MONO Y DISUSTITUIDOS: PROPENO, 3-METIL-1-BUTENO, 2-BUTENO Y 4-METIL-2-PENTENO. MECANISMO DISOCIATIVO

Al igual que hemos hecho con el catalizador de Grubbs de primera generación, se llevó a cabo un estudio de la cicloadición [2+2] con el catalizador de segunda generación y los mismos alquenos: propeno, 3-metil-1-buteno, 2-buteno y 4-metil-2-penteno. En todos los casos, el único mecanismo considerado fue el disociativo (esquema 67).



Esquema 67

Los intermedios que se obtienen con estos alquenos son muy similares entre sí (*Material compl.*), observándose, en todos los casos, el metalaciclobutano correspondiente como resultado de la cicloadición [2+2]. En el caso de los alquenos monosustituídos se estudiaron las dos posibles regioquímicas que resultan de unir el metal al alqueno, bien en el carbono más sustituido, o en el menos sustituido.⁹⁴ Los resultados que se obtienen con el propeno indican que ambas regioquímicas dan lugar a mecanismos de cicloadición con energías muy similares (figura 29), estando muy ligeramente favorecida (< 1 kcal/mol) la unión del metal al carbono más sustituido del alqueno.

⁹⁴ Utilizaremos la nomenclatura *M* cuando el metal se une al carbono del alqueno o del alquino menos sustituido (tipo Markonikov) o, en su defecto, al que lleve el sustituyente más voluminoso y la nomenclatura *A* para el caso contrario (tipo Antimarkonikov).

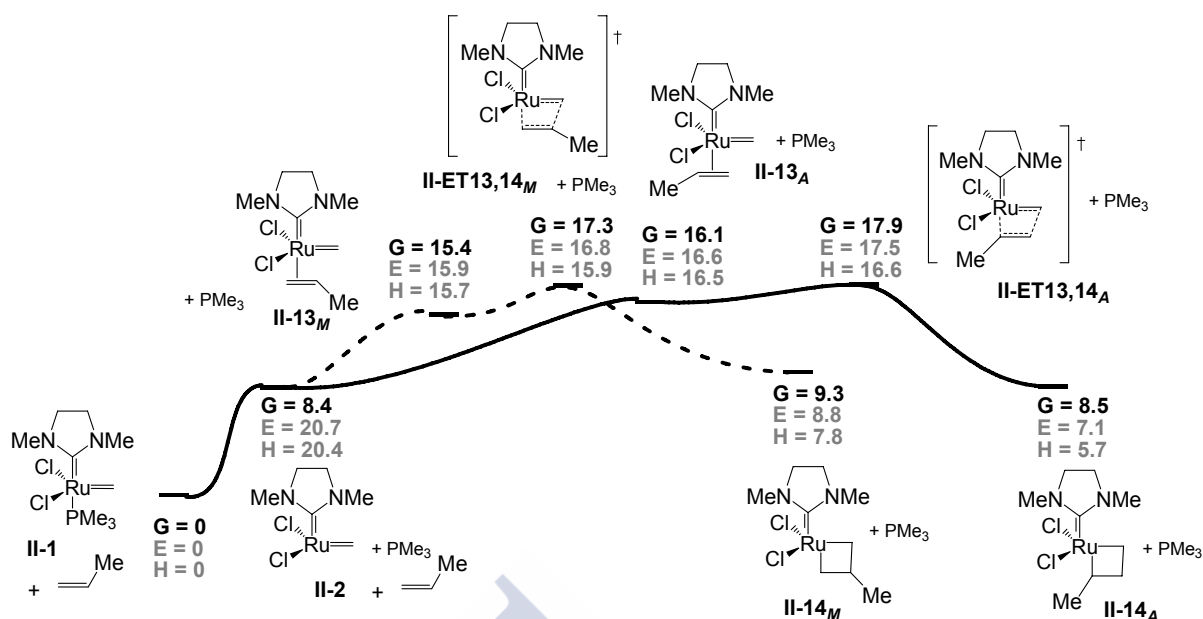


Figura 29: Coordenada de reacción del mecanismo disociativo de la cicloadición [2+2] con el catalizador de segunda generación y el propeno, teniendo en cuenta las dos posibles regioquímicas. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **II-1** + propeno.

Los resultados obtenidos con el 3-metil-1-buteno (figura 30) muestran también dos caminos bastante similares en energía, según que el metal se una al carbono más o menos sustituido del alqueno. Sin embargo, en este caso, desde el punto de vista cinético la unión del Ru al carbono menos sustituido del alqueno está ligeramente más favorecida (**II-ET19,20_M**), a diferencia de lo que se observó en la reacción del catalizador de primera generación con todos los sistemas estudiados. Desde el punto de vista termodinámico, sin embargo, la regioquímica contraria es la que da lugar al metalaciclo más estable **II-20_A**.

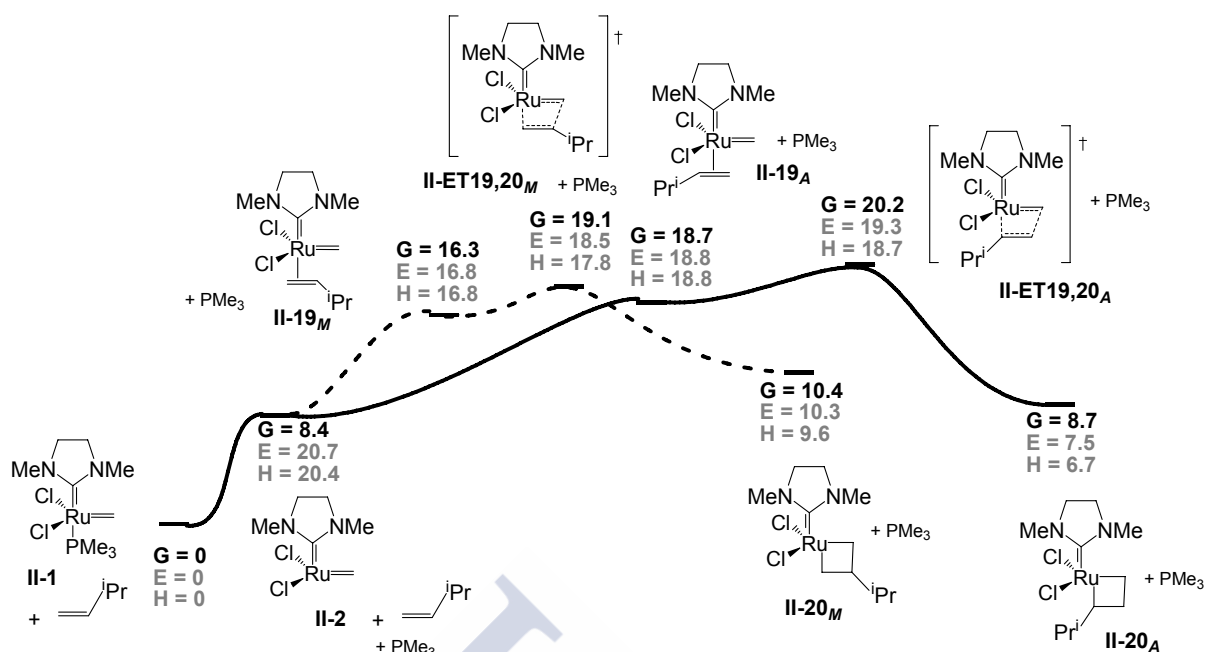


Figura 30: Coordenada de reacción del mecanismo disociativo para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación y el 3-metil-1-buteno, teniendo en cuenta las dos posibles regioquímicas. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema II-1 + 3-metil-1-buteno.

El estudio de la cicloadición [2+2] con los alquenos disustituídos, 2-buteno y 4-metil-2-penteno, muestra que, a diferencia de lo que ocurría con el catalizador de primera generación (con el que las energías de ambos sistemas eran muy similares, figura 22, pág. 90), en este caso se observa una mayor influencia de los sustituyentes del alqueno en las energías de los intermedios, destacando que la sustitución de un grupo metilo por un grupo isopropilo hace que dichas energías aumenten aproximadamente 2 kcal/mol (figura 31).

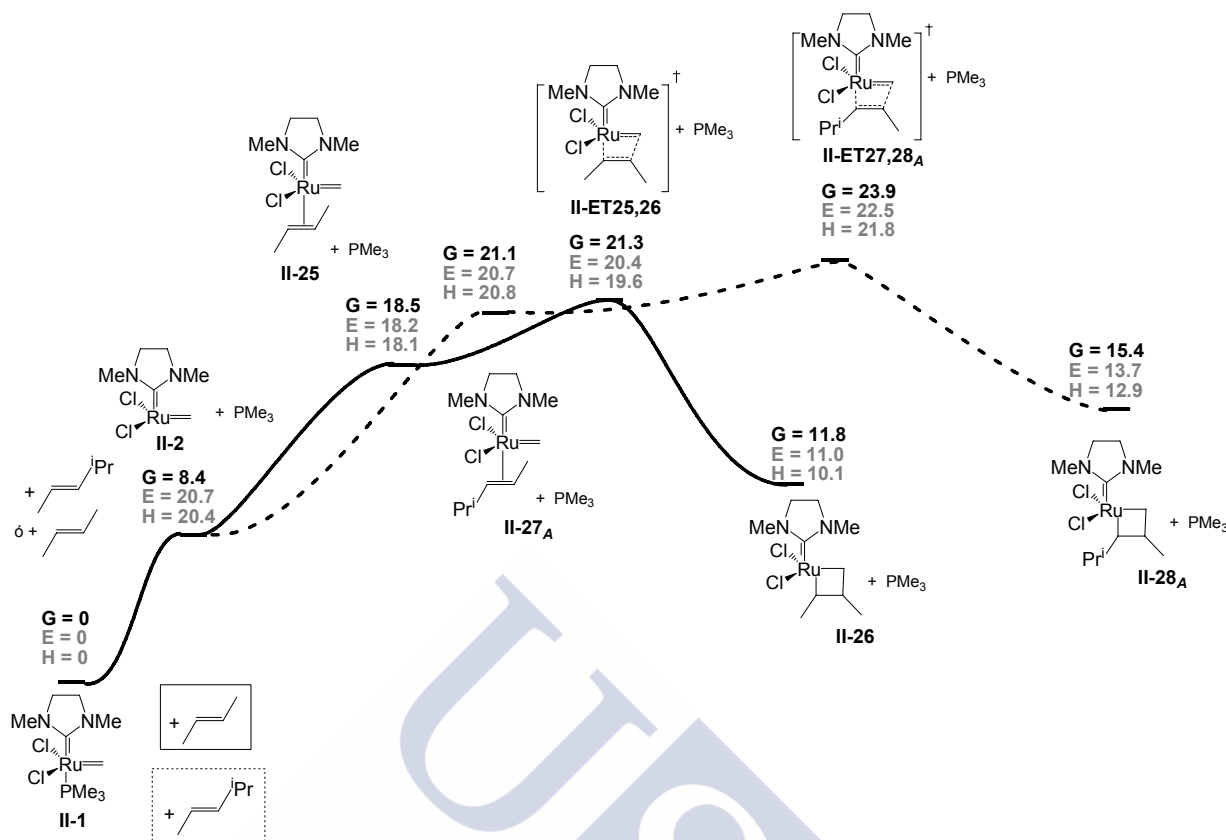


Figura 31: Coordinada de reacción del mecanismo disociativo para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación y el 2-butenone (línea continua) o el 4-metil-2-pentenone (línea discontinua). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema II-1 + 2-butenone o 4-metil-2-pentenone, respectivamente.

4.3. ESTUDIO CON ALQUINOS MONOSUSTITUIDOS

4.3.1. Metátesis con propino. Mecanismo disociativo y asociativo

A continuación, estudiamos la cicloadición [2+2] con el catalizador de segunda generación y el propino. Para ello, consideramos los mecanismos disociativo y asociativo, en vista de los resultados obtenidos con el catalizador de primera generación, que sugerían que el mecanismo asociativo no podía ser descartado. El estudio del mecanismo disociativo condujo a resultados bastante diferentes de los obtenidos con el catalizador anterior (figura 32). En este caso, la cicloadición [2+2] no conduce a rutenaciclobutenos, sino a complejos vinilcarbeno *cisoides* como los que encontró Straubb⁹⁰ en su estudio computacional. En estos complejos, el vinilo no está coordinado al metal, de acuerdo con las distancias del Ru al carbono C3, 3.287 Å, en el complejo (vinilcarbeno)-II-14_M, y 3.114 Å, para el complejo (vinilcarbeno)-II-14_A. De nuevo, en los complejos II-13_M y II-13_A, el alquino se sitúa

⁹⁰ Lippstreu, J. J.; Straub, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7444.

perpendicular al carbeno, no habiéndose podido encontrar una estructura análoga con el triple enlace rotado 90° . Las barreras energéticas para ambas regioquímicas son muy similares, estando ligeramente favorecido que el Ru se una al carbono más sustituido, como en casi todos los casos estudiados. Este mismo estudio ha sido llevado a cabo por Straub⁹⁰, utilizando el mismo sistema. Aunque obtiene diferencias un poco mayores entre las energías de ambas regioquímicas, la preferencia que observa es la misma que la encontrada por nosotros.

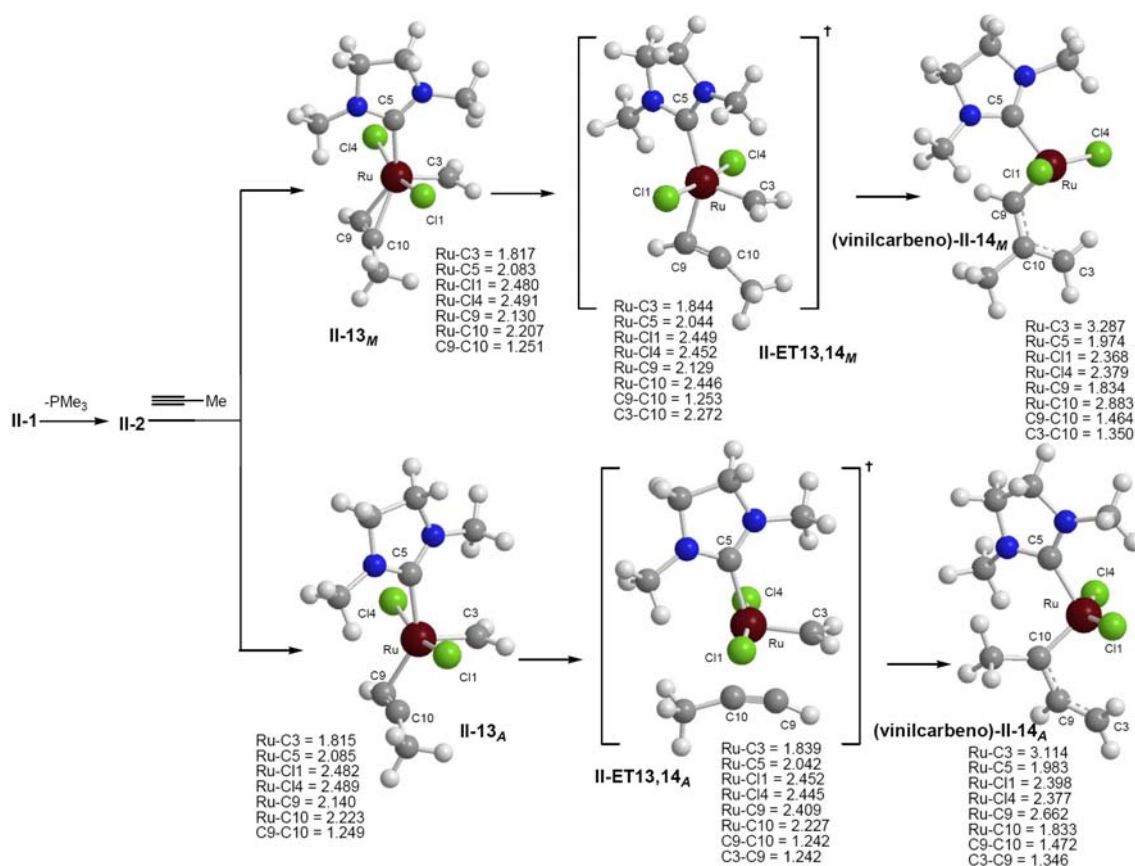


Figura 32: Intermedios encontrados para el mecanismo disociativo para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación, **II-1**, y el propino, considerando ambas regioquímicas. Las distancias están dadas en Å.

Cuando estudiamos el mecanismo asociativo para el propino, también encontramos algunas diferencias con los resultados que obtuvimos con el catalizador de primera generación (figura 33). En primer lugar, en las estructuras **II-17_M** y **II-17_A**, sorprendentemente, el alquino no se sitúa paralelo al carbeno, tal y como ocurría en los intermedios análogos con el catalizador de primera generación, **I-17_M** y **I-17_A**. Además, en ambos casos, la cicloadición [2+2] no conduce a un rutenaciclo, sino un complejo η^3 -vinilcarbeno [**(η^3)-II-18_M** y **(η^3)-II-18_A**]. Es de destacar que con el catalizador de Grubbs de primera generación habíamos obtenido un complejo de este tipo cuando el metal se unía al carbono del alquino

más sustituido, (η^3)-**I-18_A** (figura 13, pág. 81). No se observa demasiada diferencia energética entre ambas regioquímicas. Las etapas limitantes presentan energías prácticamente idénticas, estando favorecida desde el punto de vista termodinámico, la unión del metal al carbono más sustituido del alquino [(η^3)-**II-18_A**].

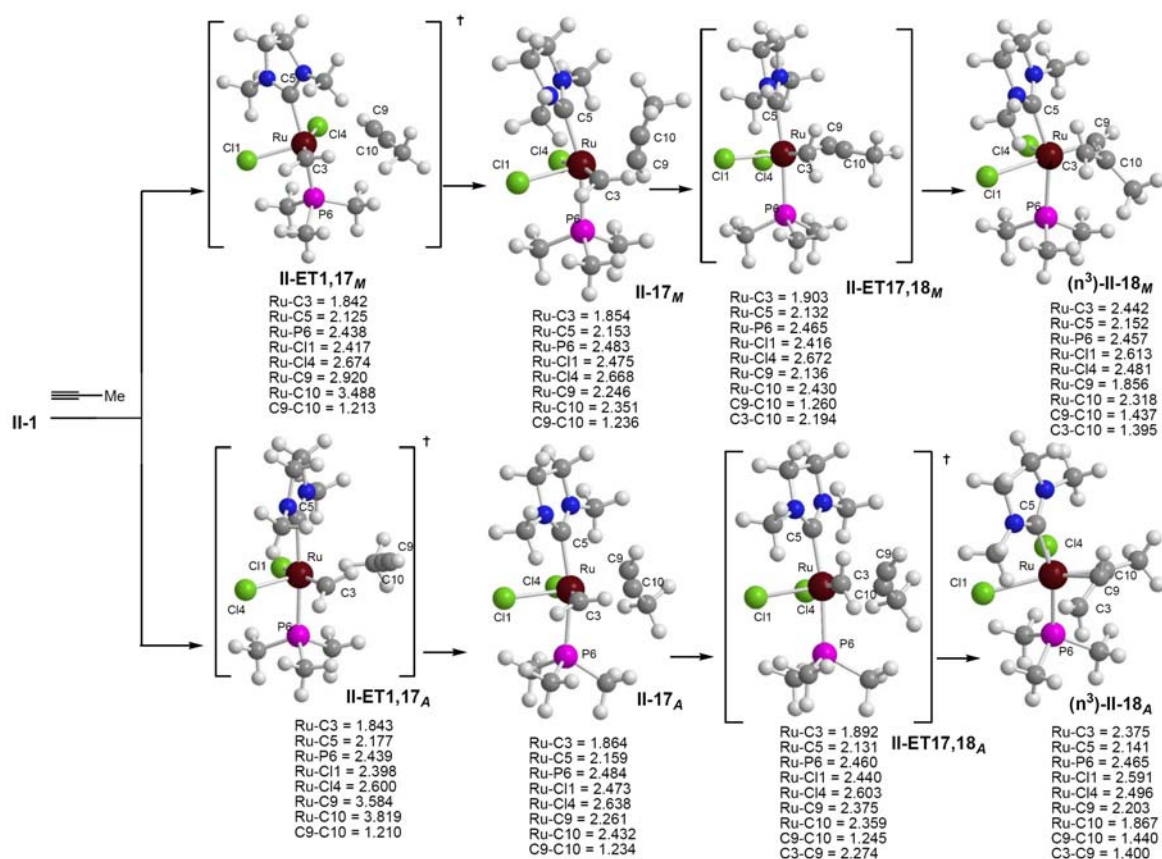


Figura 33: Intermedios encontrados para el mecanismo asociativo de la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación, **II-1**, y el propino, considerando las dos posibles regioquímicas. Las distancias están dadas en Å.

Cuando comparamos los diagramas energéticos para la reacción de metátesis con este sistema a través de los mecanismos disociativo y asociativo (figura 34a), podemos observar que el más favorecido, en términos de energía electrónica y entalpía, es el asociativo (**II-ET17,18_A**). Es de destacar que la energía de la etapa análoga con el catalizador de primera generación es muy inferior [**I-ET17,18_A**, $\Delta E = 12.8$ y $\Delta H = 12.1$ kcal/mol, figura 15, pág. 83], mientras que las energías de la cicloadición obtenidas con el catalizador de segunda generación en el mecanismo disociativo (**II-ET17,18_A**) son mayores esas energías son mayores en el caso del mecanismo disociativo con el catalizador de primera generación [**I-ET15,16_A**, $\Delta E = 28.7$ y $\Delta H = 27.8$ kcal/mol, figura 15, pág. 83]. La introducción del factor entrópico, incluido en la energía libre de Gibbs, desfavorece enormemente

el mecanismo asociativo (figura 34b), al igual que ocurre con el mecanismo de metátesis de olefinas, siendo el disociativo 9 kcal/mol más favorable.

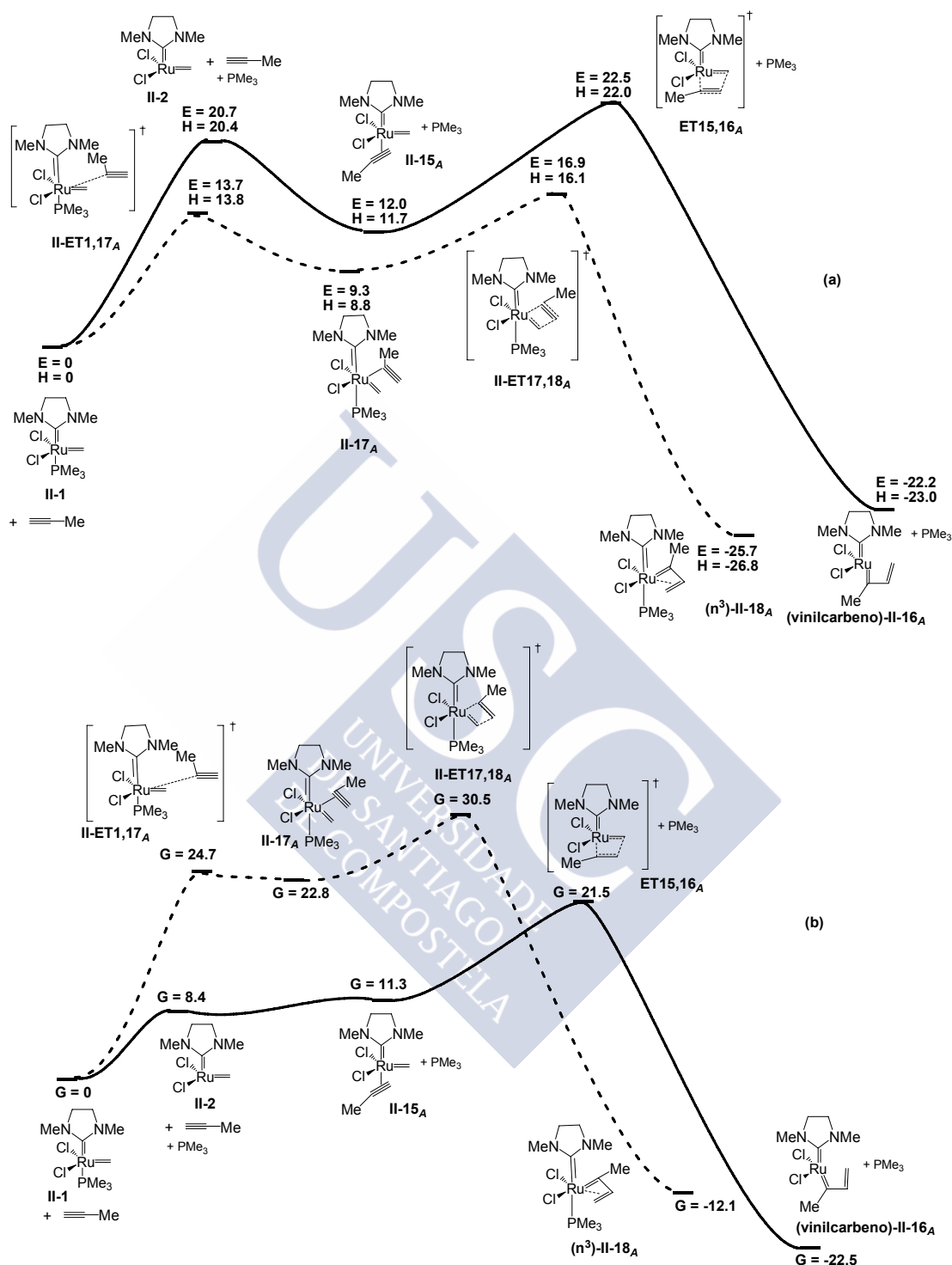


Figura 34: Coordenada de reacción para el mecanismo disociativo (línea continua) y asociativo (línea discontinua) para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación y el propino, considerando la energía electrónica/entalpía (a) o la energía libre de Gibbs (b). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema II-1 + propino.

4.3.2. Metátesis con 3-metil-1-butino. Mecanismo disociativo y asociativo

Continuando con el estudio de los alquinos monosustituídos, investigamos el 3-metil-1-butino, que modeliza un alquino con un grupo isopropilo como sustituyente. Cuando el Ru se une al carbono menos sustituido del alquino (figura 35), la cicloadición conduce a un rutenaciclobuteno, **II-22_M**, en donde las distancias del metal a los carbonos que forman dicho ciclo, C3, C9 y C10 son 2.075, 1.926 y 2.316 Å, respectivamente. De nuevo, es interesante la formación de este tipo de intermedios, ya que nunca antes se habían encontrado en un estudio computacional. Curiosamente, cuando el Ru se une al alquino con la regioquímica contraria, es decir, al carbono más sustituido, el producto al que conduce la cicloadición [2+2] no es un rutenaciclobuteno, sino un complejo vinilcarbeno *cisoid*, **(vinilcarbeno)-II-22_A**, en donde el grupo vinilo no está coordinado al metal, como puede observarse por la distancia Ru-C3, 3.076 Å.

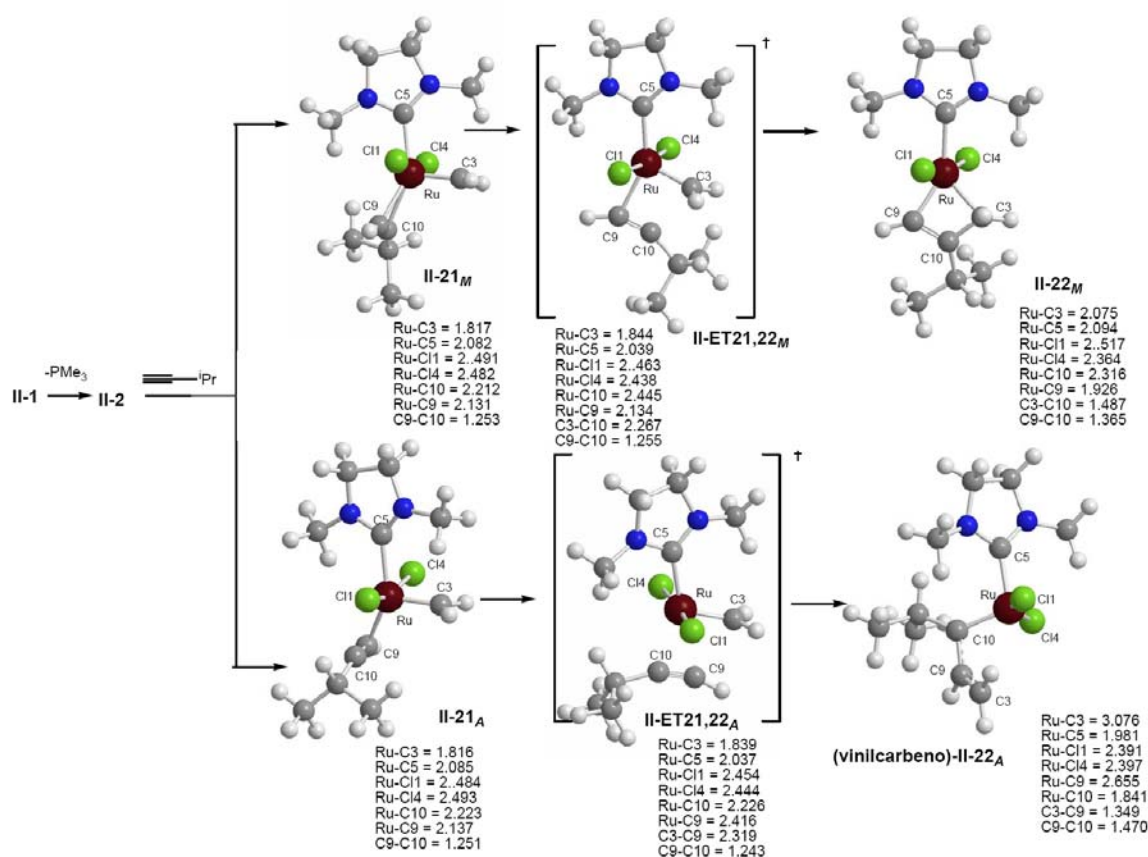


Figura 35: Intermedios encontrados para el mecanismo disociativo para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación, **II-2**, y el 3-metil-1-butino, considerando las dos posibles regioquímicas. Las distancias están dadas en Å.

La comparación de las energías de ambos mecanismos (figura 36) muestra que, una vez más, el camino preferido es el que transcurre cuando el Ru se une

al carbono más sustituido. Los datos energéticos, de nuevo confirman la gran estabilidad de estos complejos vinilcarbeno *cisoides*, **(vinilcarbeno)-II-22_A**, más de 20 kcal/mol más estable que el metalaciclobuteno **II-22_M**.

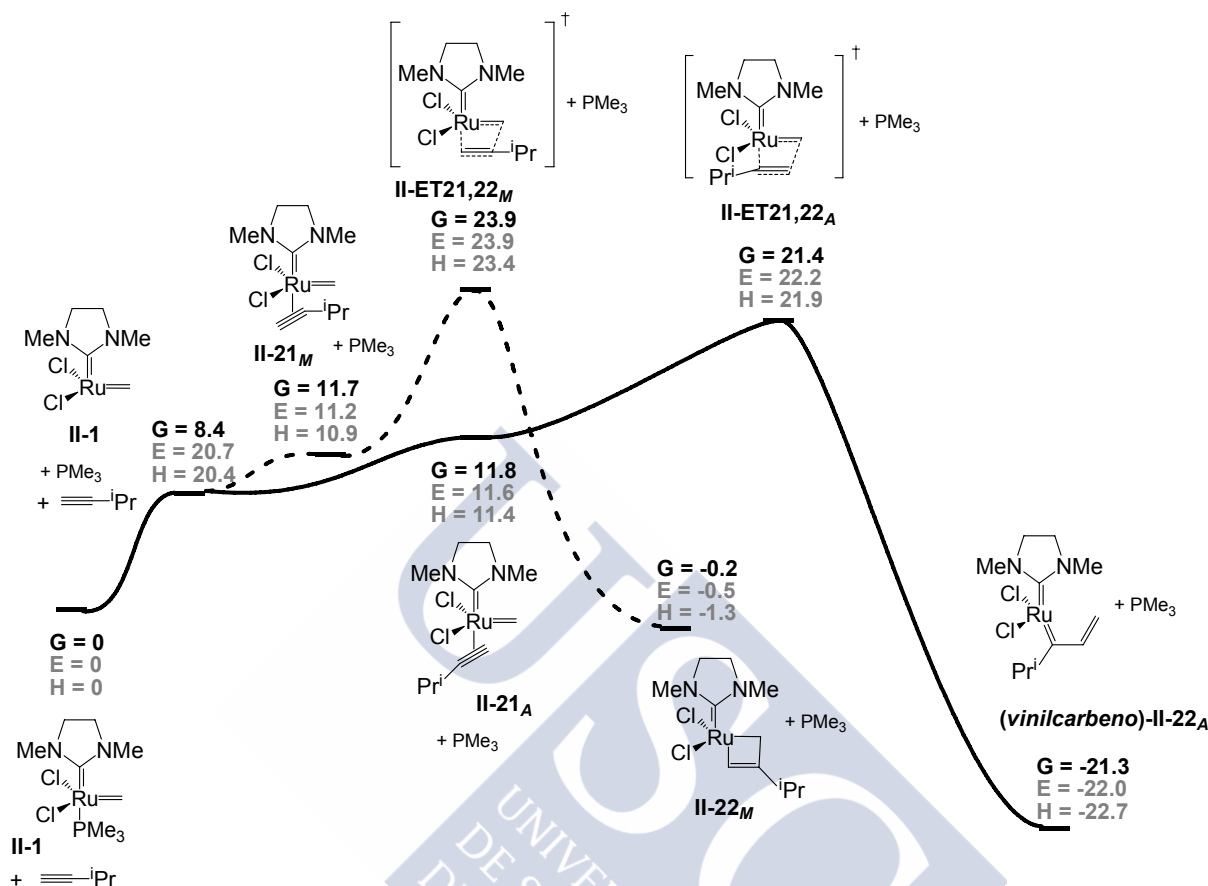


Figura 36: Coordenada de reacción del mecanismo disociativo para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación, **II-2**, y el 3-metil-1-butino, considerando las dos posibles regioquímicas. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **II-1** + 3-metil-1-butino.

El estudio del mecanismo asociativo con el 3-metil-1-butino condujo a los intermedios mostrados en la figura 37. Curiosamente, cuando el Ru se une al carbono menos sustituido del alquino, la cicloadición [2+2] conduce a un rutenaciclobuteno, **II-24_M**, a diferencia de lo que ocurría con el catalizador de primera generación, con el que se obtenía un complejo vinilcarbeno *cisoides* (figura 13, pág. 81). De nuevo, es interesante la formación de este tipo de intermedios, ya que nunca antes se habían encontrado en un estudio computacional. Sin embargo, cuando el metal se une al carbono más sustituido el resultado de la cicloadición es el mismo que el que se obtuvo con el otro catalizador, un complejo η^3 -vinilcarbeno, **(η^3)-II-24_A**.

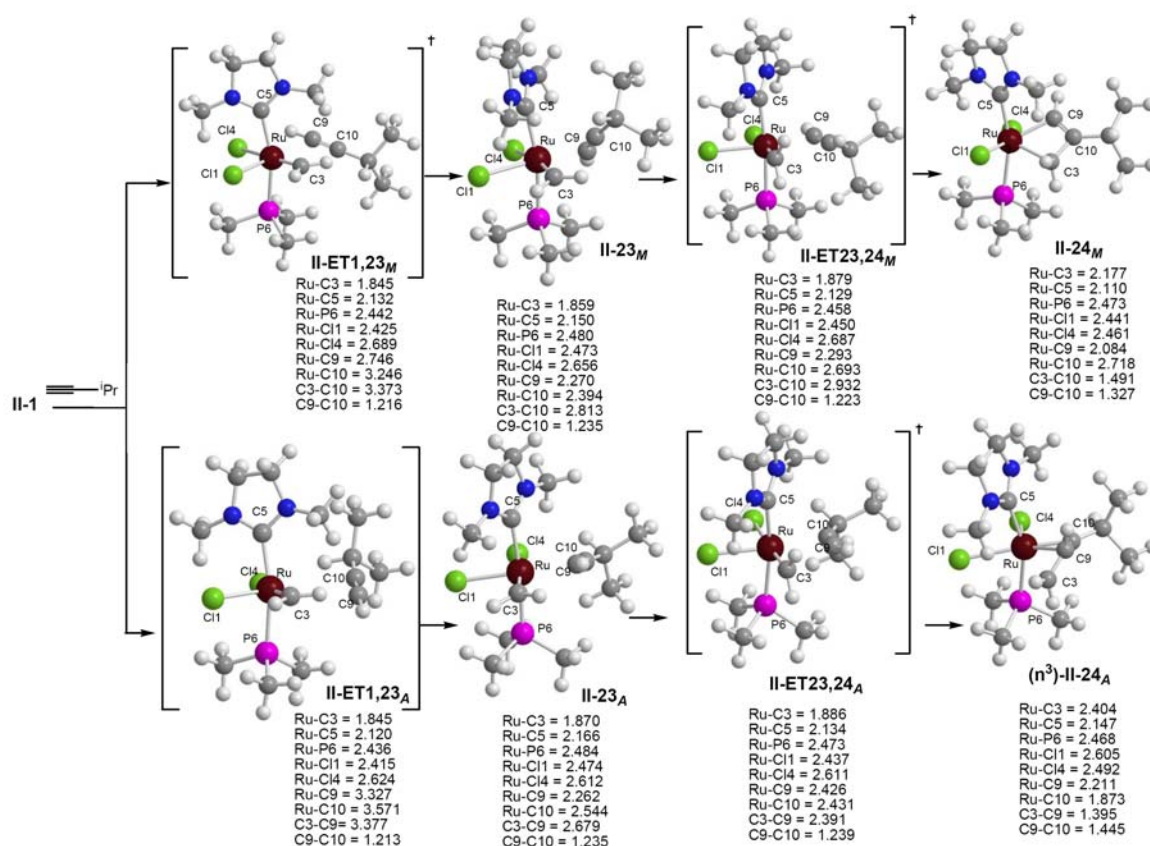


Figura 37: Intermedios encontrados para el mecanismo asociativo de la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación, **II-1**, y el 3-metil-1-butino, considerando las dos posibles regioquímicas. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de los intermedios involucrados en el mecanismo asociativo (figura 38), muestran que, sorprendentemente, lo más favorable es que el Ru se una al carbono menos sustituido del alquino (**II-ET23,24_M**). Como era de esperar, el complejo η^3 -vinilcarbeno, (η^3)-**II-24_A**, es más estable que el rutenaciclobuteno, **II-24_M**. Sin embargo, dicho rutenacilo está muy estabilizado ($\Delta E = -16.4$, $\Delta H = -17.0$ y $\Delta G = -3.1$ kcal/mol) lo que indica que su formación también estaría favorecida, siendo, la cicloadición [2+2] exotérmica en ambos casos.

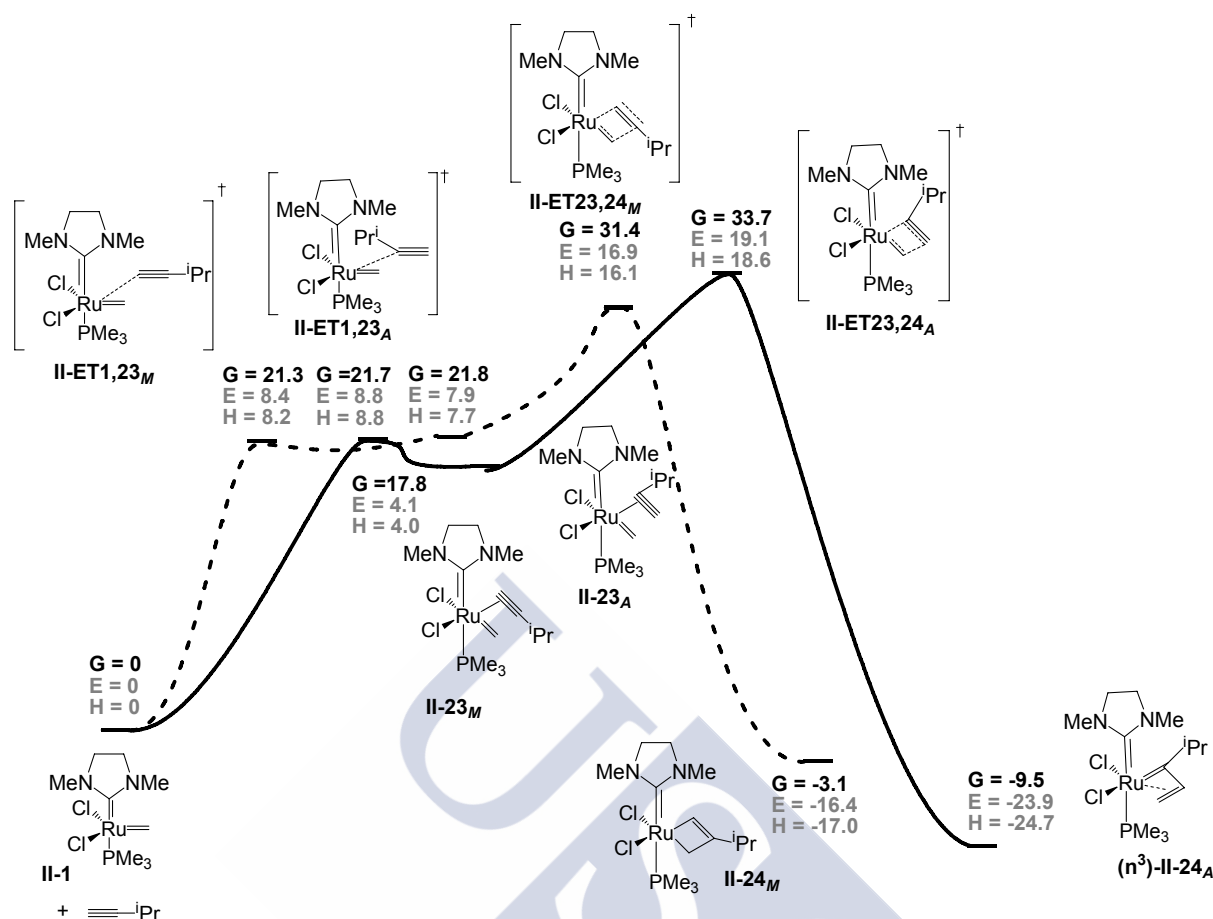


Figura 38: Coordenada de reacción del mecanismo asociativo para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación y el 3-metil-1-butino, considerando las dos posibles regioquímicas. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **II-1** + 3-metil-1-butino.

La comparación entre el mecanismo asociativo y el disociativo para el 3-metil-1-butino (teniendo en cuenta la regioquímica más favorable en cada caso), muestra que en términos de energía electrónica y entalpía, el mecanismo más favorable resulta ser el asociativo (figura 39a). Sin embargo, la introducción del factor entrópico, considerado en la energía libre de Gibbs, conduce a resultados diferentes, favoreciendo claramente el mecanismo disociativo en 10 kcal/mol (figura 39b). Es de destacar que las energías correspondientes a la etapa de la cicloadición en dicho mecanismo son muy inferiores a las encontradas con el catalizador de primera generación [**I-ET21,22_A**, $\Delta E = 28.2$, $\Delta H = 27.5$ y $\Delta G = 29.2$ kcal/mol, figura 18, pág. 86], lo que está de acuerdo con la mayor reactividad observada experimentalmente por el catalizador de segunda generación.

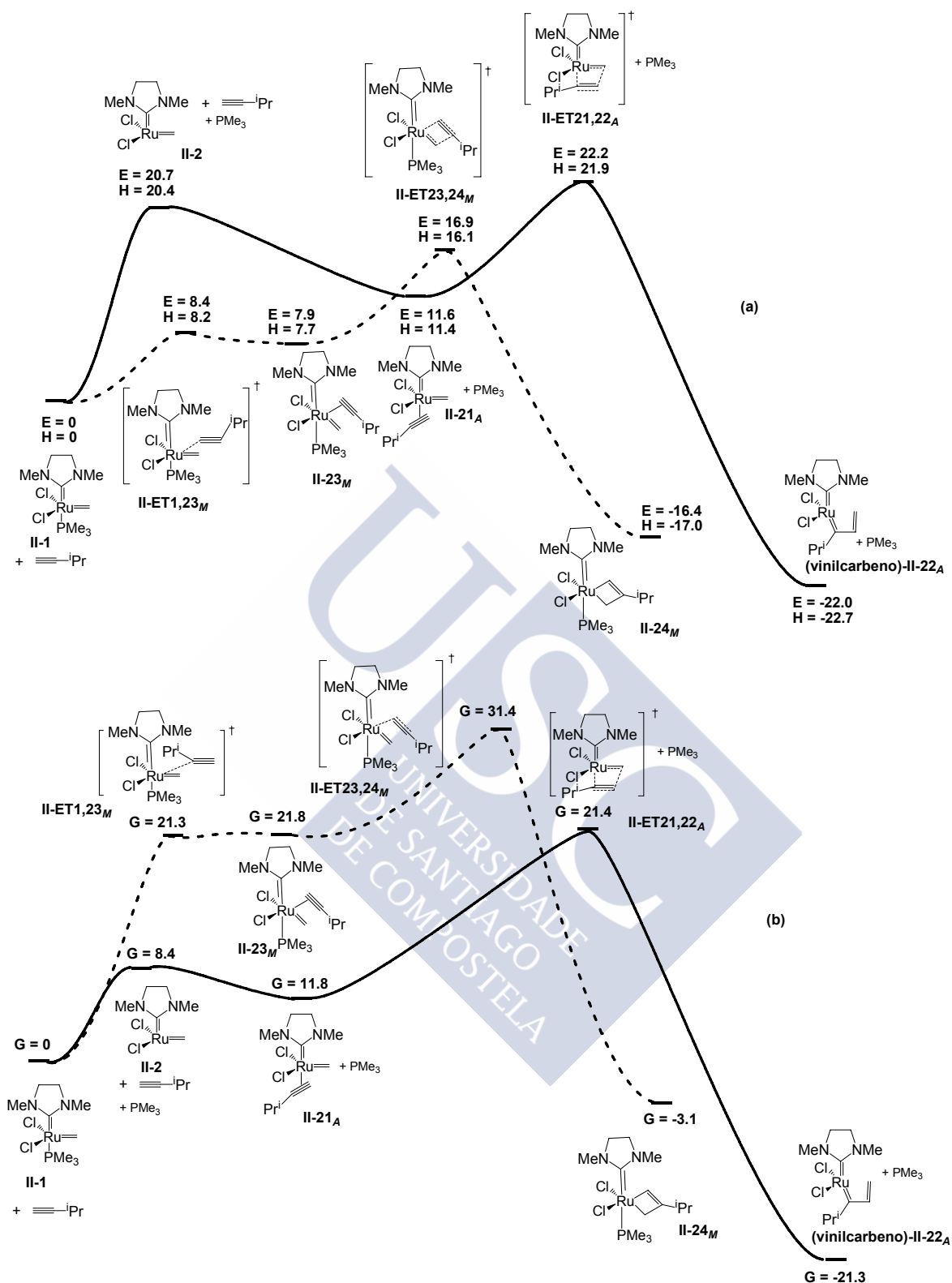


Figura 39: Coordenada de reacción del mecanismo disociativo (línea continua) y asociativo (línea discontinua) para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación y el 3-metil-1-butino, teniendo en cuenta la energía electrónica/entalpía (a) o la energía libre de Gibbs (b). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema II-1+ 3-metil-1-butino.

4.4. ESTUDIO CON ALQUINOS DISUSTITUIDOS. METÁTESIS DEL 2-BUTINO. MECANISMO DISOCIATIVO

Para completar el estudio con el catalizador de Grubbs de segunda generación, consideramos a continuación un sistema alquínico disustituido, el butino, para el que, en vista de los resultados que se obtuvieron en los apartados anteriores, únicamente consideramos el mecanismo disociativo. En este caso, a diferencia de lo observado para el catalizador de primera generación, la cicloadición [2+2] no conduce al rutenaciclobuteno, sino a un complejo vinilcarbeno *cisoides*, **[(vinilcarbeno)-II-30]**, en donde el grupo vinílico no está coordinado al metal, como se deduce de la distancia del Ru al carbono C3, 3.038 Å (figura 40).

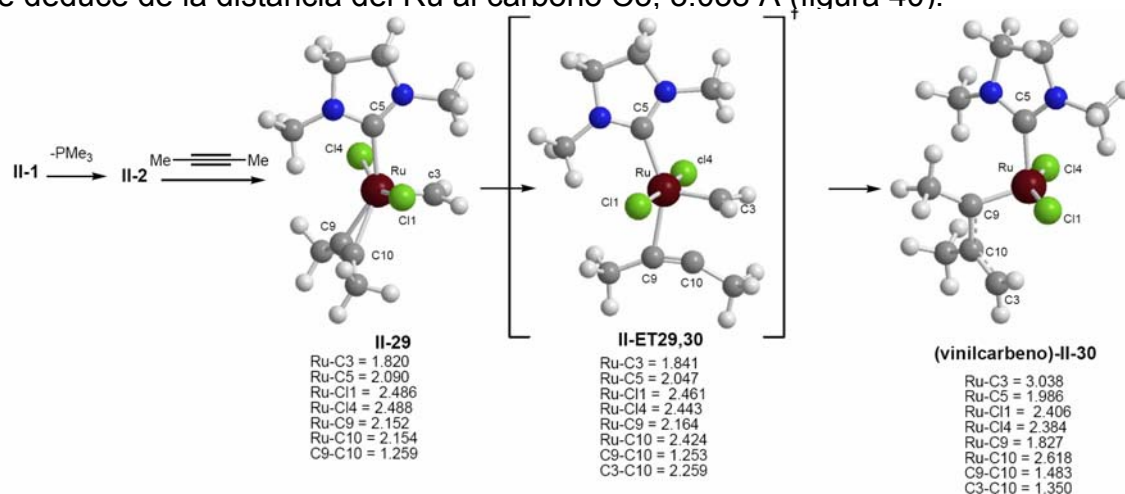


Figura 40: Intermedios encontrados para el mecanismo disociativo de la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación, **II-2**, y el 2-butino. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de estos intermedios (figura 41) son mayores que en el caso de los alquinos monosustituidos, pero menores, sin embargo, que las obtenidas para la metátesis análoga con el catalizador de primera generación (figura 24, pág. 92). Además, podemos ver que la reacción de cicloadición [2+2] es altamente exotérmica, poniendo de manifiesto, nuevamente, la gran estabilidad de los complejos vinilcarbeno *cisoides*.

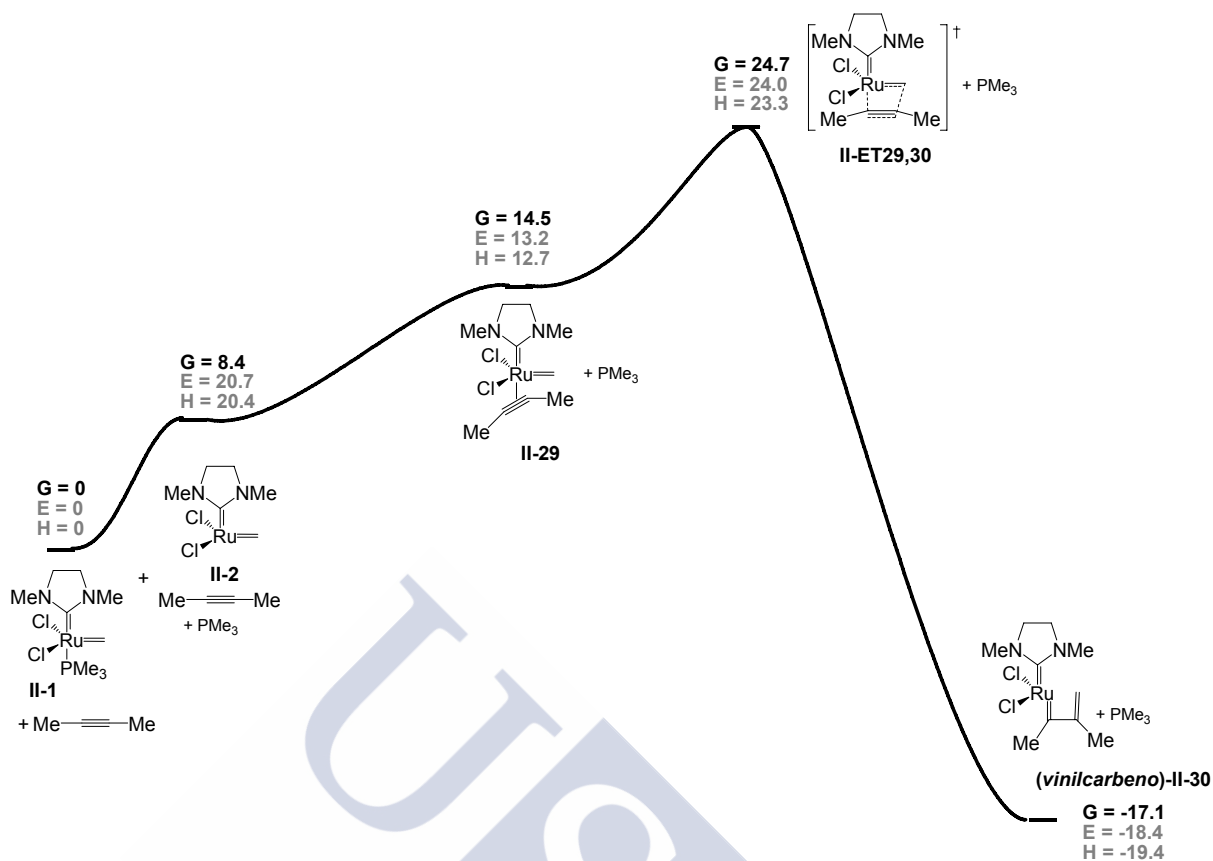


Figura 41: Coordenada de reacción del mecanismo disociativo para la cicloadición [2+2] con el catalizador de Grubbs de segunda generación y el 2-butino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **II-1**+ 2-butino.

4.5. CONCLUSIONES PARA EL CATALIZADOR DE GRUBBS DE SEGUNDA GENERACIÓN

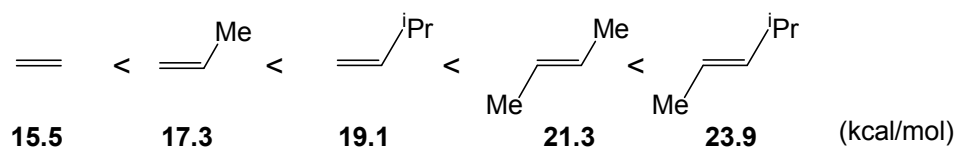
Como se puede observar en la Tabla 2, la energía de Gibbs de la etapa limitante es mayor en todos los sistemas estudiados cuando la reacción se lleva a cabo con el catalizador de primera generación frente al de segunda.

Tabla 2: Energías libres de Gibbs para la cicloadición [2+2] de los distintos sistemas y el catalizador de segunda generación.

SISTEMA	$\Delta G/\text{kcal mol}^{-1}$	TIPO DE MECANISMO
	15.5 [21.8] ^a	Disociativo
	19.7 [23.6]	Asociativo
	17.3 [25.6]	Disociativo
	21.1 [27.2]	Disociativo
	19.1 [26.3]	Disociativo
	21.4 [29.2]	Disociativo/asociativo
	21.3 [29.9]	Disociativo
	23.9 [30.5]	Disociativo
	23.9 [32.6]	Disociativo

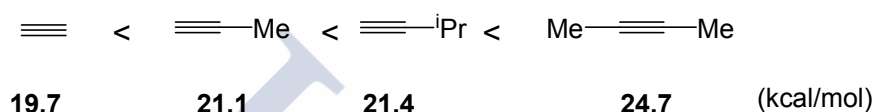
^a Las energías entre corchetes corresponden a las de la misma etapa, pero con el catalizador de primera generación. Todas energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema correspondiente + catalizador (utilizado en cada caso).

Si comparamos la energía libre de Gibbs de la etapa limitante para los alquenos estudiados (esquema 68), podemos comprobar que la secuencia de reactividad es análoga a la que se encontró con el catalizador de primera generación. Sin embargo, en aquel caso (esquema 64, pág. 93) se observaba un mayor cambio energético al pasar de olefinas no sustituidas, a monosustituidas y disustituidas, y un cambio de energía casi inapreciable cuando se mantenía la sustitución en la olefina, pero se cambiaba el sustituyente, mientras que con el catalizador de segunda generación, se observa un cambio energético similar (aproximadamente 2 kcal/mol) tanto al pasar de una olefina monosustituida a otra disustituida, como al cambiar, en la olefina disustituida, un grupo Me por un grupo ⁱPr.



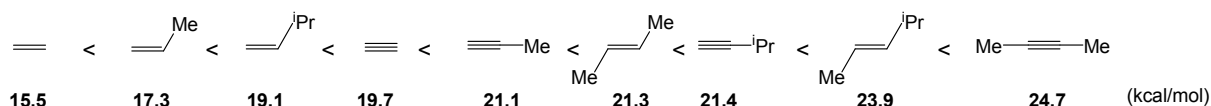
Esquema 68

Cuando comparamos la energía de la etapa de la cicloadición para el caso de los alquinos (esquema 69), puede observarse que la tendencia es similar a la que seguiría el catalizador de Grubbs de primera generación, ya que la energía aumenta al pasar de un alquino no sustituido, al mono y disustituido. Sin embargo, el cambio de un grupo metilo por un grupo isopropilo en los alquinos monosustituidos apenas supone cambio energético en la etapa limitante (menos de 0.5 kcal/mol).



Esquema 69

Si comparamos las energías de las etapas limitantes para todos los sistemas estudiados (esquema 70), podemos observar que existen algunas diferencias con el catalizador de primera generación (esquema 66, pág. 64). En ambos casos, el sistema que presenta una menor energía para la etapa limitante es el eteno, sin embargo, mientras que para el catalizador de primera generación la reacción con el etino era lo más favorable, para el de segunda generación la energía es más baja en el caso de los alquenos monosustituidos. Además, existe muy poca diferencia entre la etapa limitante con el 2-buteno y los alquinos monosustituidos. De todas formas, la etapa limitante presenta una energía inferior cuando la reacción comienza con un alqueno antes que con un alquino. Los alquenos y alquinos disustituidos son los sistemas que presentan una mayor energía libre de Gibbs para dicha etapa. En este caso, la extrapolación al dienino estudiado en el Capítulo I ya no reproduce el comportamiento observado para dicho sistema con este catalizador, lo que confirma que en el sistema intramolecular existe una fuerte restricción endocíclica, que fuerza a unas conformaciones que no se están modelizando adecuadamente con la metátesis intermolecular.



Esquema 70

5. CONCLUSIONES GENERALES

Además de las mencionadas a lo largo del capítulo del estudio teórico realizado, podemos extraer las siguientes conclusiones generales:

1. No puede descartarse, *a priori*, un mecanismo asociativo para la reacción de metátesis con alquinos con los catalizadores de primera generación. Deberían estudiarse los modelos reales para ver si efectivamente este mecanismo se puede descartar, o si, por el contrario, podría tener lugar con determinados sistemas.

2. A diferencia de lo hallado por Straub,⁹⁰ nosotros hemos encontrado rutenaciclo-2-butenos en algunos de los casos estudiados, principalmente cuando la reacción de metátesis tiene lugar con el catalizador de primera generación. Por tanto, nuestros resultados muestran que, al menos para esos casos, los metalaciclobutenos son intermedios del ciclo catalítico de la reacción de metátesis. Incluso hemos encontrado un intermedio rutenaciclobuténico utilizando el modelo real para el catalizador de primera generación y el etino. Los isómeros de estos rutenaciclos, los complejos η^3 -vinilcarbeno, y los complejos vinilcarbeno *cisoides* están muy estabilizados, lo que sugiere que la apertura de los rutenaciclobutenos será favorable termodinámicamente.

3. Los sustituyentes de los alquenos y alquinos influyen mucho, tanto en el mecanismo adoptado por cada catalizador, como en las barreras energéticas de sus etapas.

4. Los alquinos se unen más fuertemente al intermedio de $14 e^-$ que los alquenos, cuando la sustitución en ambos es la misma. Sin embargo, la etapa de cicloadición [2+2] presenta valores energéticos superiores en el caso de los alquinos (para una misma sustitución en el doble y triple enlace).

5. La rotación del alquino para colocarse paralelo al carbeno juega un papel muy importante en la energía de la etapa de cicloadición, haciendo que sea mayor que la encontrada para el alqueno, donde dicha rotación es casi degenerada.

6. Se han encontrado diferencias en la secuencia de reactividad que seguirían los catalizadores de primera y segunda generación con distintos alquenos y alquinos.

7. La extrapolación de los resultados teóricos, obtenidos para la reacción de cicloadición [2+2] intermolecular, a la reacción de los dieninos estudiados experimentalmente en el Capítulo I, no justifica en todos los casos los resultados experimentales encontrados, lo que sugiere que en el sistema intramolecular existe una fuerte restricción endocíclica, que fuerza a unas conformaciones que no se están modelizando adecuadamente con la metátesis intermolecular.

⁹⁰ Lippstreu, J. J.; Straub, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7444.



Capítulo III

*Estudios teóricos de reacciones de
cicloadición [3+2] de derivados
ciclopropánicos con alquenos y alquinos*



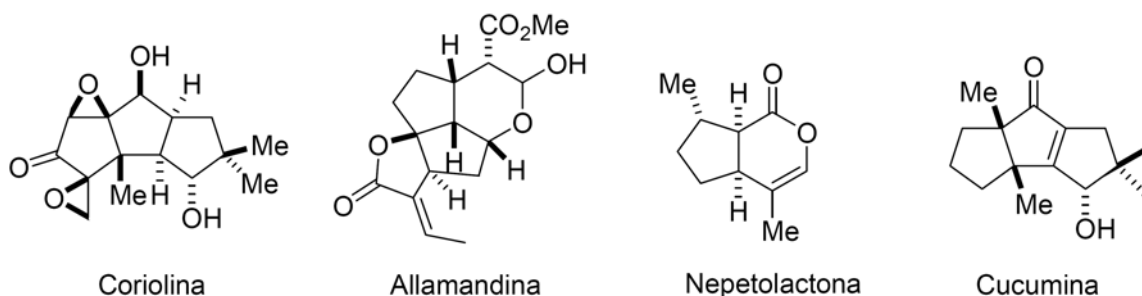
Capítulo III: Estudios teóricos de reacciones de cicloadición [3+2] de derivados ciclopropánicos con alquenos y alquinos

1. Introducción	123
1.1. Utilización de sistemas ciclopropánicos en reacciones de cicloadición [3+2]	123
1.2. Ciclaciones intramoleculares con sistemas metilidenciclopropánicos	128
1.2.1. Cicloadición con alquinos	128
1.2.2. Cicloadición con alquenos	128
1.3. Estudios mecanísticos sobre las cicloadiciones [3+2] de metilenciclopropanos catalizadas por metales de transición	130
1.3.1. Propuestas mecanísticas en base a resultados experimentales	130
1.3.2. Estudios teóricos. Precedentes	132
2. Cicloadiciones intramoleculares de sistemas alquilidenciclopropánicos catalizadas por Pd	134
2.1. Reacción con alquinos. Resultados experimentales	134
2.2. Reacción con alquenos. Resultados experimentales.	136
3. Objetivos	138
4. Metodología computacional	139
5. Estudio teórico del mecanismo de la cicloadición [3+2] de sistemas alquilidenciclopropánicos con alquinos catalizada por Pd	140
5.1. Mecanismo con coordinación simultánea de ambas unidades insaturadas al Pd	141
5.2. Mecanismo que implica la formación de un paladaciclobutano en la primera etapa	150
5.2.1. Sistemas que poseen un alquino terminal	152
5.2.1.1. Ruta 4: Isomerización vía TMM	153
5.2.1.2. Ruta 5: Evolución metaloénica	157
5.2.1.3. Comparación entre las Rutas 4 y 5. Isomerización <i>versus</i> metaloeno. Conclusiones	159
5.2.2. Sistemas que poseen un grupo TMS en el alquino	162
5.2.2.1. Ruta 4: Isomerización vía TMM	163
5.2.2.2. Ruta 5: Evolución metaloénica	164
5.2.2.3. Comparación entre las Rutas 4 y 5. Isomerización <i>versus</i> metaloeno. Conclusiones	165
5.2.3. Sistemas que poseen un grupo éster en el alquino	168
5.2.3.1. Ruta 4: Isomerización vía TMM	168
5.2.3.2. Ruta 5: Evolución metaloénica	170

1. INTRODUCCIÓN

1.1. UTILIZACIÓN DE SISTEMAS CICLOPROPÁNICOS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN [3+2]

La importancia de las reacciones de cicloadición radica principalmente en que permiten la formación múltiple de enlaces, anillos y/o estereocentros en una única etapa, por lo que constituyen una herramienta muy útil para la preparación de moléculas complejas. Uno de los procesos más atractivos es la cicloadición [3+2], que da lugar a derivados ciclopentánicos, ya que existe un número muy elevado de sustancias naturales y no naturales de interés biomédico o tecnológico que presentan en su estructura un anillo de cinco miembros (esquema 71).⁹⁶

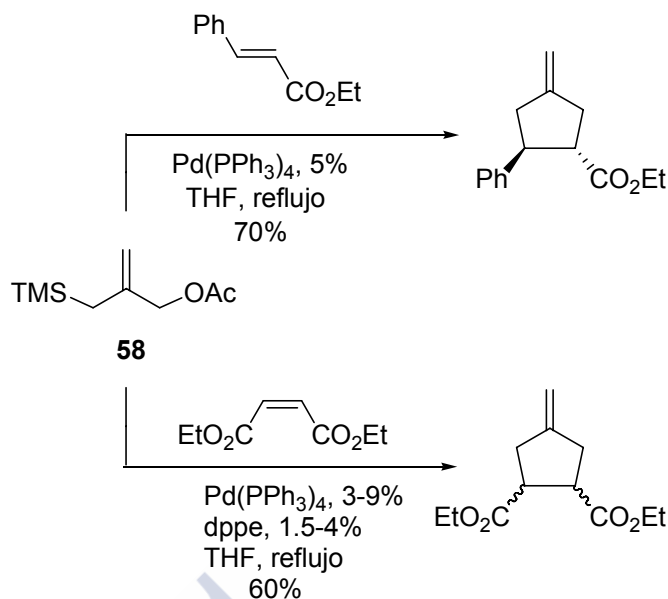


Esquema 71

Existen diversos fragmentos que pueden comportarse como sintones de tres átomos de carbono en reacciones de cicloadición catalizadas por complejos metálicos. En la década de los 80, el grupo de Trost demostró que el tratamiento del acetato alílico **58** con un catalizador de Pd(0), en presencia de olefinas deficientes en electrones, proporcionaba compuestos con un sistema metilenciclopentánico (esquema 72).⁹⁷ Estos estudios indicaban que cuando se utilizaban olefinas *trans*, la reacción era altamente estereoselectiva, sin embargo cuando se usaban olefinas *cis* se producían con frecuencia mezclas de diastereoisómeros.

⁹⁶ Para revisiones, véase: (a) Paquette, L. A. *Top. Curr. Chem.* **1984**, 119, 1. (b) Trost, B. M. *Chem. Soc. Rev.* **1982**, 11, 141. (c) Taylor, W. I.; Battersby, A. R. (Eds.; *Cyclopentanoid Terpene Derivatives (Organic Substances of Natural Origin, Vol. 2*. M. Dekker, New York **1969**.

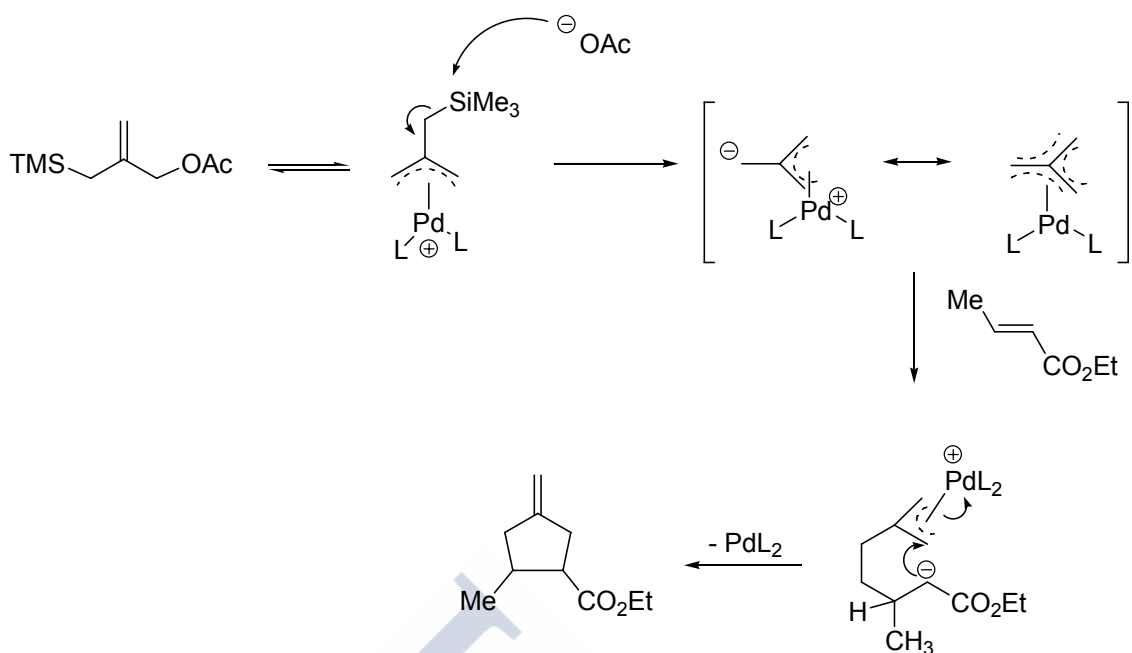
⁹⁷ Para revisiones, véase: (a) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1. (b) Trost, B. M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1615. (c) Chan, D. M. T. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I.; Paquette, L. A.; Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 5, Capítulo 3.2, pág. 271. (d) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6429. (e) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2315.



Esquema 72

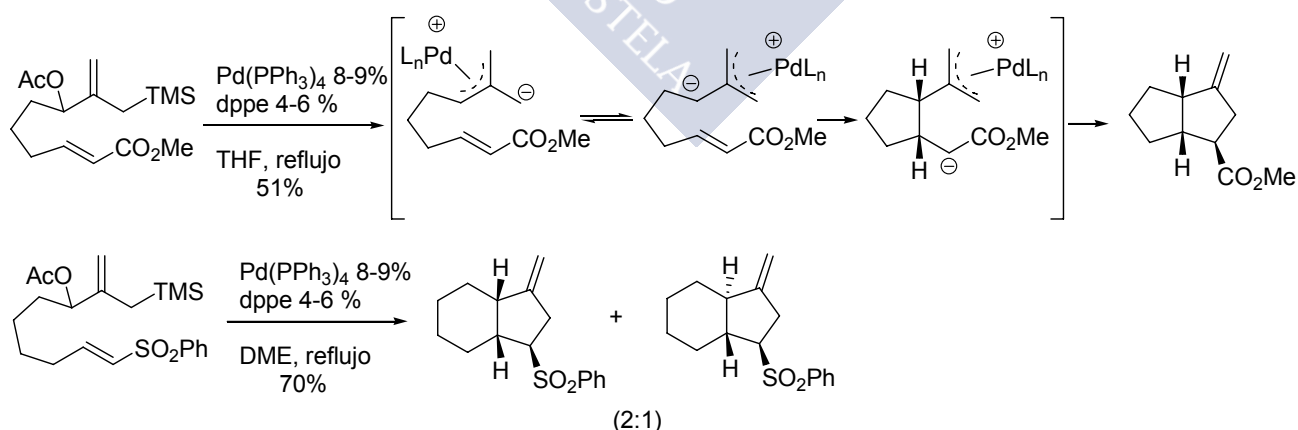
La formación de estos cicloaductos ciclopentánicos se ha explicado en base a un mecanismo que implica la generación de un complejo Pd-TMM (trimetilenmetano) mediante desplazamiento del grupo acetato por el Pd, seguido de ataque del acetato al grupo TMS. Aunque podría considerarse un mecanismo concertado para la cicloadición de este intermedio al componente π con dos electrones, la observación de mezclas de diastereoisómeros cuando se usan alquenos *cis* y la falta de reactividad del sistema cuando el alqueno no está activado electrónicamente, ha llevado a proponer un mecanismo por etapas (esquema 73), en el que primero se produce una adición de Michael del átomo cargado negativamente del complejo TMM al doble enlace, y a continuación el cierre de anillo por adición del enolato al complejo π -alilo de Pd.⁹⁸

⁹⁸ (a) Trost, B.M.; Chan, D.M.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2326. (b) Trost, B.M.; Chan, D.M.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5153. (c) Trost, B. M.; Grese, T. A.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7350. (d) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6432. (e) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6359. (f) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5972. (g) Trost, B. M.; Nanninga, T. N.; Chan, D. M. T. *Organometallics* **1982**, *1*, 1543. (h) Trost, B. M.; Nanninga, T. N.; Satoh, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 721. (i) Trost, B. M.; King, S. A.; Nanninga, T. N.; Satoh, T. *Chem. Lett.* **1987**, 15. (j) Trost, B. M.; Miller, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3687. (k) Trost, B. M.; Schneider, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 213. (l) Trost, B. M.; King, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 408.



Esquema 73

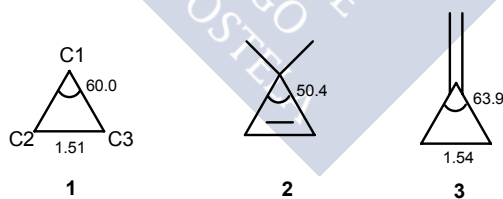
Trost también desarrolló la versión intramolecular de estas cicloadiciones de complejos TMM,⁹⁹ que conduce a productos con esqueletos biciclo[3.3.0]octano y biciclo[4.3.0]nonano con rendimientos moderados, y en algunos casos como mezclas de diastereoisómeros (esquema 74). Aunque representa un método relevante y novedoso para la construcción de sistemas ciclopentanoides, tiene limitaciones importantes, como por ejemplo la necesidad de utilizar olefinas deficientes en electrones, la relativa dificultad para preparar los precursores en el caso de los procesos intramoleculares y los problemas de diastereoselectividad.



Esquema 74

⁹⁹ Trost, B. M.; Chan, D.M.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3733.

Además de los complejos Pd-TMM descritos por Trost, existen otros fragmentos que pueden comportarse como sintones de tres átomos de carbono, tales como los ciclopropanos provistos de dos grupos atrayentes de electrones, descritos por el grupo de Kerr,¹⁰⁰ o los acetales derivados de ciclopropanonas, utilizados por el grupo de Nakamura.¹⁰¹ La falta de reactividad de los ciclopropanos hacia la adición oxidante con metales impide que sean reactivos adecuados para ser utilizados como sintones de tres carbonos. Sin embargo existen otros sistemas ciclopropánicos más reactivos como son los ciclopropenos y los metilenciclopropanos. Los sistemas ciclopropeno presentan un ángulo de 50.4° y una tensión estructural mucho más elevada que el sistema ciclopropano.¹⁰² Esto se deriva en una elevada reactividad, pudiendo reaccionar fácilmente con una gran variedad de sustratos¹⁰³ y comportándose en la mayoría de los casos no como sintones de tres carbonos, sino como dienófilos extremadamente reactivos de dos átomos de carbono. Por su parte, los metilenciclopropanos presentan un doble enlace exocíclico que impone una tensión estérica en el anillo de tres miembros, reflejándose en un alargamiento del enlace C2-C3 comparado con el anillo ciclopropánico y en aumento del ángulo entre C2-C1-C3 (esquema 75).¹⁰⁴ Esta tensión existente, aunque es menor que en los ciclopropenos, tiene como consecuencia una mayor facilidad para la inserción de diferentes metales entre los átomos de carbono del sistema ciclopropánico. A pesar de poseer una elevada tensión estructural, los metilenciclopropanos son perfectamente estables a temperatura ambiente. Además son, en muchos casos, más fáciles de preparar de lo que puede parecer en una primera impresión, por lo que constituyen un sintón de tres átomos de carbono muy apropiado.¹⁰⁵



Esquema 75

¹⁰⁰ Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 3023.

¹⁰¹ Isobe, H.; Sato, S.; Tanaka, T.; Tokuyama, H.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3569.

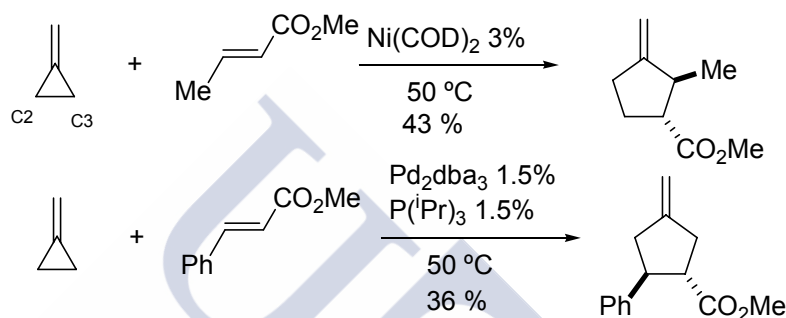
¹⁰² Wiberg, K. B.; Ellison, G. B.; Wendoloski, J. J.; Pratt, W. E.; Harmony, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7837.

¹⁰³ Wiber, K. B.; Bartley, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 6375.

¹⁰⁴ Laurie, V. W.; Stigliani, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1485.

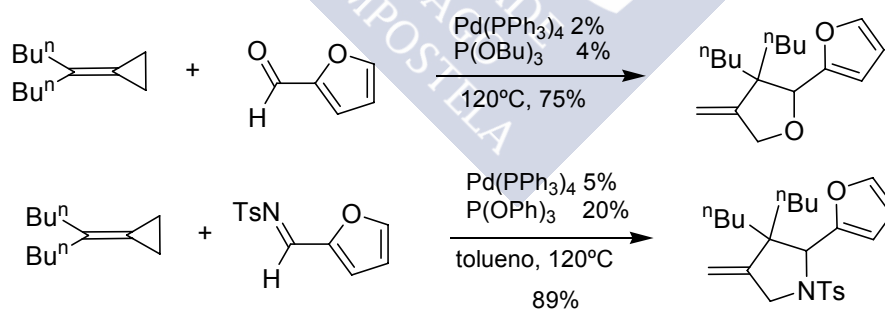
¹⁰⁵ Revisiones sobre la química de derivados ciclopropánicos: (a) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero F. M.; Goti, A. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1213. (b) Nakamura E. Yamago, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 867. (c) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Adv. Synth. Cat.* **2002**, 344, 111. (d) Jooly, P. W.; Wilke, G. *The Organic Chemistry of Nickel*, 1975, Vol. II, Academic Press, New York. (e) Jolly, P. W. *Comprehensive Organometallic Chemistry*, **1982**, vol. 8, p. 649, Pergamon Press. (f) Keim, W.; Behr, A.; Röper, M., *Comprehensive Organometallic Chemistry*, **1982**, vol. 8, 371. Revisión clave sobre la química de los sistemas metilen y alquilidenciclopropánicos: (g) Binger P.; Büch, H. M. *Top. Curr. Chem.* **1987**, 77, 1.

Los primeros estudios sobre la reactividad de los metilenciclopropanos en reacciones de cicloadición se remontan a los trabajos realizados por los grupos de Noyori¹⁰⁶ en los 70 y Binger¹⁰⁷ en los 80. Estos estudios demostraban que el metilenciclopropano reaccionaba con acrilatos, crotonatos, maleatos de alquilo, así como con alquinos, en presencia de catalizadores de Ni y Pd, para dar lugar a productos de cicloadición [3+2], obteniéndose con cada catalizador una regioquímica distinta (esquema 76). También se ha estudiado el efecto de los sustituyentes en el alqueno del metilenciclopropano en la cicloadición, observándose que su presencia favorece la etapa de adición oxidante del metal entre los carbonos de la posición distal (enlace C2-C3).^{107,d,g,h}



Esquema 76

Las reacciones de cicloadición con metilenciclopropanos catalizadas por metales también se han empleado para la construcción de heterociclos. Este es el caso de las reacciones de cicloadición [3+2] de metilenciclopropanos con aldehídos¹⁰⁸ o con iminas¹⁰⁹ catalizadas por Pd, desarrolladas por Yamamoto (esquema 77).



Esquema 77

¹⁰⁶ (a) Noyori, R.; Odagi, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5780. (b) Noyori, R.; Kumagai, Y.; Umeda, I.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4018. (c) Noyori, R.; Kumagai, Y.; Yamakawa, M.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4823.

¹⁰⁷ (a) Binger, V. P. *Angew. Chem.* **1972**, 84, 352. (b) Binger, V. P.; McMeeking, J. *Angew. Chem.* **1973**, 85, 1053. (c) Binger, P.; Wedemann, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5847. (d) Binger, P.; Lü, Q.H.; Wedemann, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 316. (e) Binger, P.; Freund, A.; Wedemann, P. *Tetrahedron.* **1989**, 45, 2887. (f) Binger, P.; Schuchardt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 249. (g) Binger, P.; Bentz, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 622. (h) Binger, P.; Bentz, P. *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 1385.

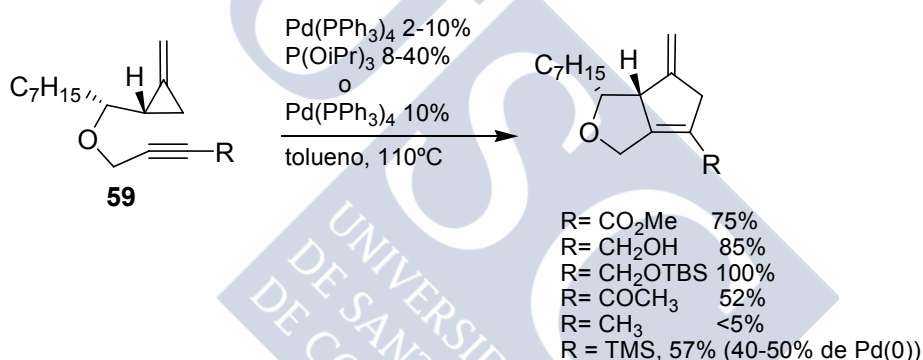
¹⁰⁸ Nakamura, I.; Oh, B. H.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 1298.

¹⁰⁹ Oh, B. H.; Nakamura, I.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 42, 6203.

1.2. CICLOADICIONES INTRAMOLECULARES DE SISTEMAS METILIDENCICLOPROPÁNICOS

1.2.1. Cicloadición con alquinos

La versión intramolecular de las cicloadiciones [3+2] utilizando sistemas metilenciclopropano también se ha desarrollado, tanto con alquenos como con alquinos. El grupo de Motherwell¹¹⁰ fue el primero en describir las primeras versiones intramoleculares de la reacción de metilenciclopropanos con alquinos. Un estudio más completo de estas reacciones lo llevó a cabo el grupo de Lautens¹¹¹ a mediados de los años 90 y en él se describía la cicloadición catalizada por Pd de metilenciclopropanos diastereoquímicamente puros con alquinos deficientes en electrones (**59**). Las cicloadiciones con alquinos no deficientes en electrones conducían a nulos o muy bajos rendimientos del cicloaducto deseado y cuando el sustituyente era un grupo TMS era necesario utilizar un 40-50% de carga de catalizador para que la reacción se completase, y el rendimiento no era muy alto (esquema 78).



Esquema 78

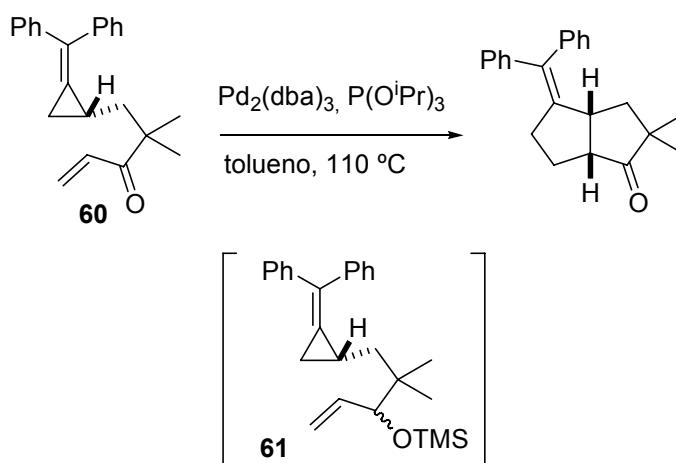
1.2.2. Cicloadición con alquenos

Los primeros ejemplos de cicloadiciones intramoleculares de sistemas metilenciclopropano con alquenos fueron descritos también por el grupo de Motherwell. Este grupo demostró en el año 1995, que la reacción de metilenciclopropanos como **60** tenía lugar con alquenos cuando el doble enlace estaba activado, es decir, cuando formaba parte de un sistema carbonílico α,β -insaturado (esquema 79).¹¹² Por el contrario al eliminar esta activación sustituyendo el carbonilo por un trimetilsililéter, la reacción no tenía lugar (**61**).

¹¹⁰ (a) Bapuji, S. A.; Motherwell, W. B.; Shipman, M. *Tetrahedron. Lett.* **1989**, 7107. (b) Corlay, H.; Lewis, R. T.; Motherwell, W. B.; Shipman, M. *Tetrahedron* **1995**, 3303.

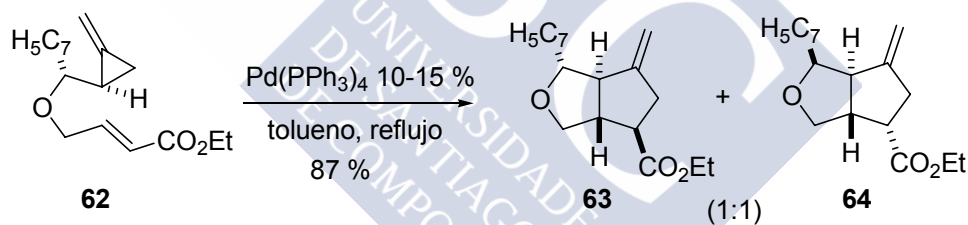
¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9597.

¹¹² Lewis, R. T.; Motherwell, W. B.; Shipman, S.; Slawin, A. M. Z.; Williams D. J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 3289.



Esquema 79

El estudio más completo de este tipo de reacciones lo realizó grupo de Lautens¹¹³ en 1996, quienes estudiaron en profundidad las cicloadiciones de metilenciclopropanos diastereoméricamente puros (**62**) con una variedad de olefinas deficientes electrónicamente (esquema 80). Estas cicloadiciones conducen a cicloaductos en los que se mantiene la estereoquímica de los estereocentros de partida, sin embargo la estereoquímica inicial del alqueno se pierde, obteniéndose mezclas de diastereoisómeros (**63** y **64**).



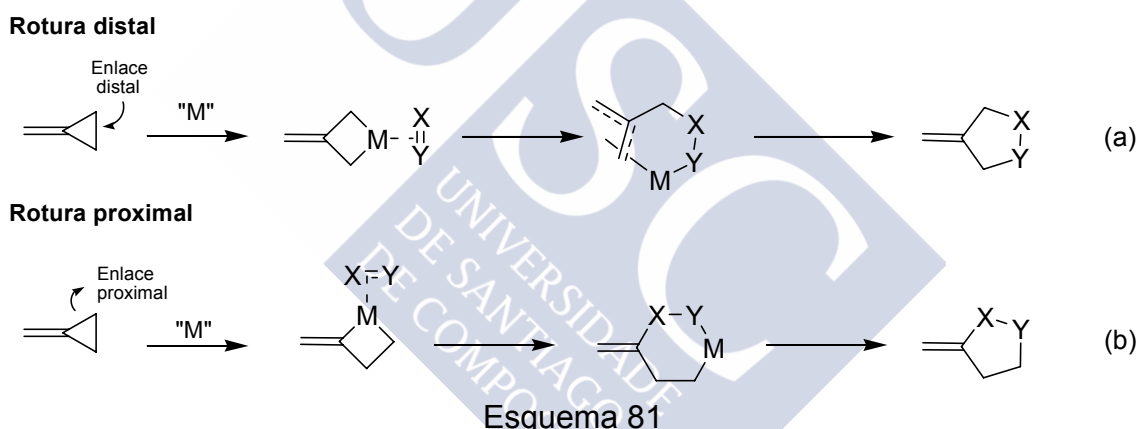
Esquema 80

¹¹³ Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10668.

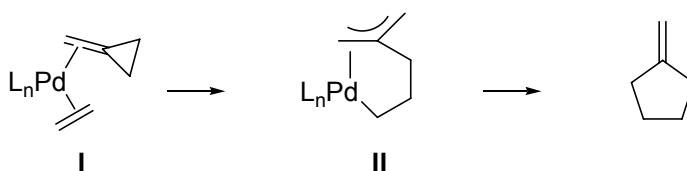
1.3. ESTUDIOS MECANÍSTICOS SOBRE LAS CICLOADICIONES [3+2] DE METILENCICLOPROPANOS CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN

1.3.1. Propuestas mecanísticas en base a resultados experimentales

Curiosamente, después de más de 35 años desde el descubrimiento de la reacción de cicloadición de metilenciclopropanos a alquenos y alquinos todavía permanecen muchas cuestiones sin resolver y aún no existe un mecanismo unificado que realmente explique todos los resultados experimentales. De hecho, no está claro cuál es el complejo que se forma inicialmente. Los mecanismos propuestos hasta el momento sugieren que en la primera etapa de la reacción se forma bien un complejo metilenciclopropano- ML_2 ($M = Ni, Pd$), en donde el metilenciclopropano se coordina al centro metálico de modo η^2 , o bien un intermedio de tipo metalacíclico. En este último caso, habría dos posibilidades, dependiendo de si la adición oxidante se produce en el enlace “distal” (esquema 81a) o “proximal” (esquema 81b), y dependiendo de ello se obtienen productos con regioquímica distinta.

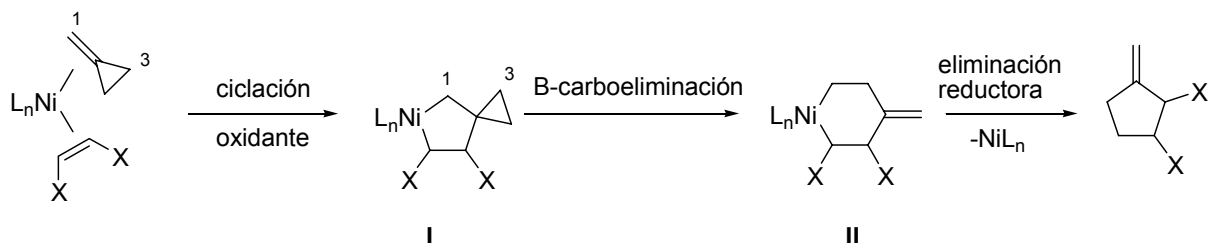


Trost^{97a} propuso un mecanismo a través de un metilenciclopropano- η^2 **I** (esquema 82), que evoluciona al intermedio **II** mediante la rotura del enlace distal del ciclopropano y ataque de dicho enlace al alqueno, que también está coordinado al Pd, conduciendo la complejación de ambas especies a un complejo π -alilo.



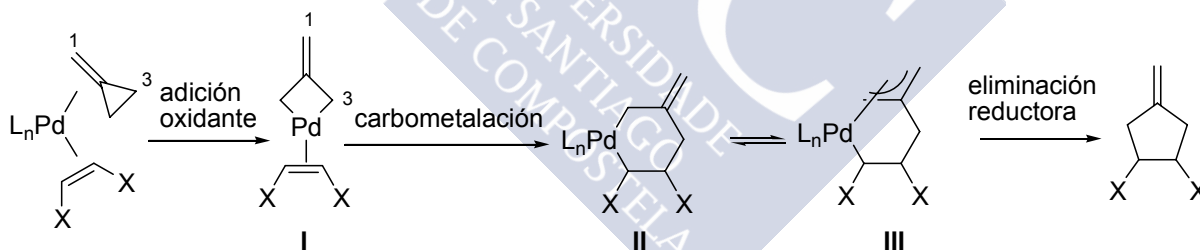
^{97a} Trost, B.M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1.

Binger¹¹⁴ propuso un mecanismo para las cicloadiciones catalizadas por Ni, basado en la caracterización por ¹H-RMN de los intermedios del tipo niquelciclopentano **I** y niquelciclohexano **II** (esquema 83), que se iniciaría por la precoordinación de ambas olefinas al metal, seguido de una ciclación oxidante y β-carboeliminación, lo que conduciría al intermedio **II**. Finalmente, una eliminación reductora daría lugar al producto final.



Esquema 83

Binger también realizó una propuesta para las cicloadiciones catalizadas por Pd en base a los resultados experimentales.^{115,116} Este mecanismo conllevaría la coordinación de ambos reactivos al metal, seguido de la adición oxidante del Pd al enlace “distal” σ del anillo ciclopropánico para dar un paladaciclobutano **I**. La carbometalación podría dirigir a intermedios del tipo **II** o **III** (esquema 84). Los experimentos de *scrambling* de deuterio realizados por Noyori^{106c} apoyan la presencia de un complejo σ-alilo (**II**) en rápido equilibrio con un complejo π-alilo (**III**). Finalmente la eliminación reductora conduciría al derivado ciclopentánico.



Esquema 84

Los estudios de marcaje isotópico con deuterio realizados por el grupo Lautens^{111b} indican que se produce un intercambio completo del metilenciclopropano deuterado en las posiciones alílicas y vinílicas como había descrito anteriormente Noyori. También comprobaron que al detener la reacción con un 18% de conversión, no se observaba intercambio entre los H del metilenciclopropano y los deuterios

¹¹⁴ (a) Binger, P.; Doyle, M. J.; Benn, R. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1. (b) Binger, P.; Brinkmann, A.; Wedemann, P. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2920.

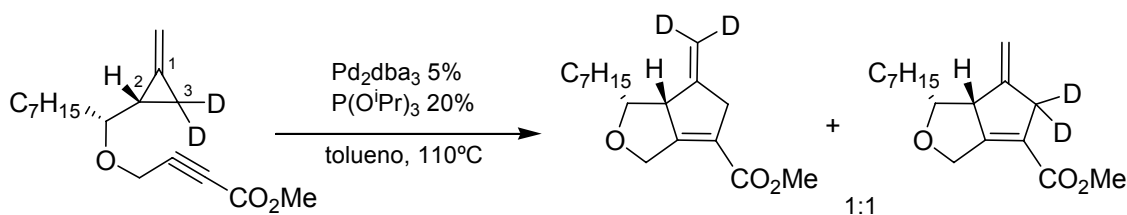
¹¹⁵ (a) Binger, P.; Schuchardt, U. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1063. (b) Binger, P.; Schuchardt, U. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3313.

¹¹⁶ Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49.

^{106c} Noyori, R.; Kumagai, Y.; Yamakawa, M.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4823.

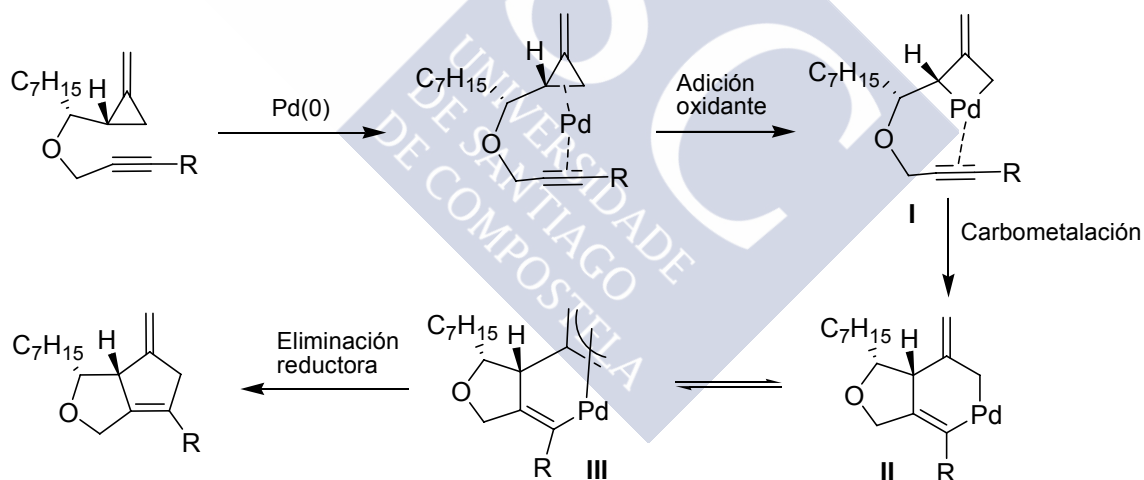
^{111b} Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

(esquema 85), lo que sugiere que la etapa de adición oxidante pudiera ser irreversible.¹¹⁷



Esquema 85

En base a estos datos, Lautens propuso un mecanismo que implica la coordinación del Pd al alquino, seguido por la adición oxidante del metal en la posición distal del metilenciclopropano, generando un sistema paladaciclobutano **I**. A continuación, la carbometalación sobre el alquino daría lugar a un intermedio paladaciclohexeno **II** que, por eliminación reductora conduciría al producto final (esquema 86). El rápido equilibrio existente entre los posibles complejos σ y π -alílicos (**II** y **III**) podría explicar los procesos de intercambio de deuterio. Los resultados experimentales demuestran que la estereoquímica del ciclopropano de partida se mantiene, lo cual parece indicar que no hay procesos de isomerización del paladaciclobutano **I** para dar lugar a especies de tipo Pd-TMM.



Esquema 86

1.3.2. Estudios teóricos. Precedentes

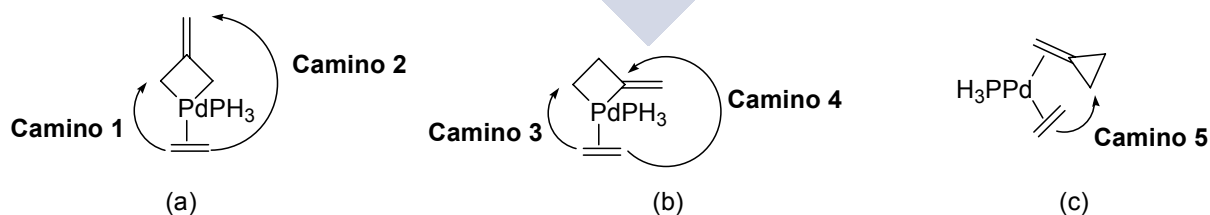
El único estudio teórico existente acerca de las cicloadiciones [3+2] a metilenciclopropanos lo llevó a cabo Fujimoto,¹¹⁸ quien investigó de forma intermolecular la cicloadición de metilenciclopropanos con eteno, catalizada por un

¹¹⁷ Noyori había observado un *scrambling* parcial en la sustancia de partida cuando llevó a cabo sus trabajos con un catalizador de Ni.

¹¹⁸ Suzuki, T.; Fujimoto, H. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 1113.

complejo de Pd.¹¹⁹ Fujimoto propuso cinco alternativas para explicar la cicloadición (esquema 87). Los **caminos 1-4** estaban basados en la formación de un metalaciclo de Pd en la primera etapa del mecanismo, a través de una adición oxidante del metal en la posición distal (**caminos 1-2**) o proximal (**caminos 3-4**) del ciclopropano. El **camino 5** implicaba una coordinación simultánea tipo η^2 del Pd con ambas unidades insaturadas, seguido de un ataque del eteno al ciclopropano, acompañado de una apertura del mismo. Los resultados obtenidos mostraron que los complejos de Pd η^2 eran más estables que los metalaciclos de Pd que se obtenían en los **caminos 1-4**. Sin embargo, las barreras energéticas de la cicloadición a través de los complejos de Pd η^2 (**camino 5**) eran muy elevadas, frente a las correspondientes en donde intervenían los paladaciclos (**caminos 1-4**). Fujimoto concluyó también que la inserción del Pd en la posición distal del metilenciclopropano (esquema 87a) era más favorable que en la posición proximal (esquema 87b). Finalmente, el análisis de los **caminos 1 y 2**, en donde la molécula de eteno atacaba bien a uno de los átomos de carbono del TMM (trimetilenmetano) que estaba unido al metal (**camino 1**) o al carbono metilénico externo (**camino 2**), condujo al resultado de que el camino más favorable de todos los estudiados era el **camino 1**. Las etapas siguientes consistían en una carbometalación y posterior eliminación reductora, tal como había propuesto Lautens.¹¹¹ Comprobó también que la isomerización, a través de un estado de transición de tipo Pd-TMM entre los paladaciclobutanos podría tener lugar, ya que las energías para esa transformación no eran demasiado elevadas.

El estudio llevado a cabo por Fujimoto presenta, sin embargo, varias limitaciones. En primer lugar, sólo investigó la cicloadición con eteno, sin tener en cuenta, tampoco, la influencia de sustituyentes sobre el mismo. Por otra parte, al tratarse de un estudio intermolecular, no contempla las restricciones que una cadena alquílica introduciría sobre el sistema y que podrían tener una gran influencia en la energía de las etapas limitantes del mecanismo.



Esquema 87

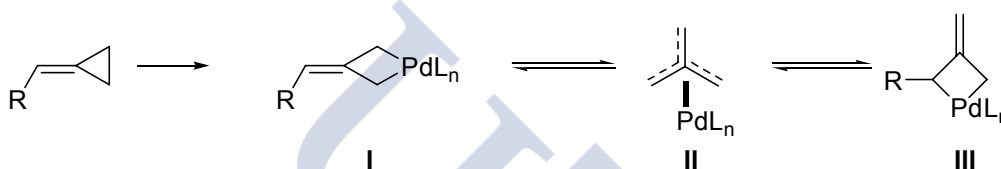
¹¹⁹ Para ello, emplearon dos niveles de teoría: MP2/BS1 // MP4(SDQ)/BS2 y B3LYP/BS1 // B3LYP/BS2, siendo BS1 un conjunto de funciones de base que incluye la doble- ξ ECP2 para el Pd y la 3-21G para el resto de los átomos, y BS2 otro conjunto de funciones de base en donde se añade una función f a las funciones primitivas de Pd y el resto de los átomos se describe con 6-31G(d).

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

2. CICLOADICIONES INTRAMOLECULARES DE SISTEMAS ALQUILIDENCICLOPROPÁNICOS CATALIZADAS POR Pd

2.1. REACCIÓN CON ALQUINOS. RESULTADOS EXPERIMENTALES

Teniendo en cuenta que los sistemas de tipo paladaciclobutano propuestos como intermediarios iniciales en la reacción de cicloadición [3+2] de los metilenciclopropanos (I, esquema 88), podrían estar en equilibrio con varias formas isoméricas (III) a través de especies Pd-TMM (II),¹¹⁸ el grupo de J. L. Mascareñas realizó un estudio acerca de la cicloadición [3+2] intramolecular de los sistemas alquilidenciclopropanos con alquinos y alquenos.^{120,121,122} Estos sistemas son isoméricos a los estudiados por Motherwell¹¹⁰ y Lautens^{111,113} en lo que se refiere al sistema ciclopropánico.



Esquema 88

Las cicloadiciones con los sistemas alquilidenciclopropánicos con alquinos presentaban un comportamiento claramente diferenciado de las descritas por Lautens¹¹¹, puesto que, a diferencia de aquéllas, sí funcionaban con alquinos no deficientes en electrones, y era precisamente con grupos éster o cetona en el alquino cuando la reacción no conducía al cicloaducto deseado (tabla 3).¹²⁰

Dado que los alquínil ésteres parecían ser más reactivos, se ensayó su reacción a menor temperatura. Al calentar **65g** a 50 °C se observó que, en tan sólo 20 min toda la sustancia de partida se transformaba en otros productos, aparentemente uno mayoritario, que no pudo ser aislado dado que se descomponía en la columna cromatográfica y cuyos datos espectroscópicos eran coincidentes con los esperables para el dieno **67** (esquema 89).^{120b}

¹¹⁸ Suzuki, T.; Fujimoto, H. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 1113.

¹²⁰ (a) Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9282. (b) Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. Tesis doctoral: *Nuevas estrategias de cicloadición basadas en la utilización de derivados ciclopropánicos*, **2004**.

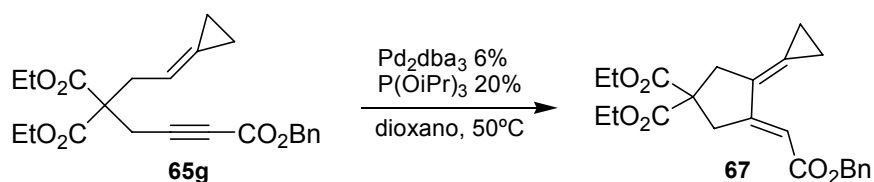
¹²¹ Gullías, M.; García-Fandiño, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 384.

¹²² Gullías, M. Mascareñas, J. L. Tesis doctoral: *Nuevos Métodos de Ciclación y Cicloadición Basados en Catálisis Organometálica*, **2006**.

¹¹⁰ (a) Bapuji, S. A.; Motherwell, W. B.; Shipman, M. *Tetrahedron. Lett.* **1989**, 7107. (b) Corlay, H.; Lewis, R. T.; Motherwell, W. B.; Shipman, M. *Tetrahedron* **1995**, 3303.

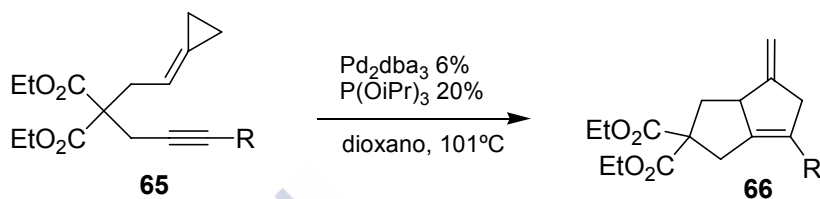
¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9597.

¹¹³ Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10668.



Esquema 89

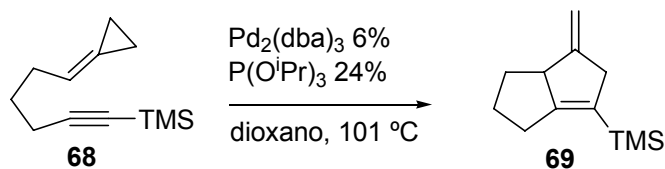
Tabla 3. Influencia sustitución en alquino en la cicloadición [3+2] de sistemas alquinilidenciclopropánicos catalizada por Pd.^a



R	Tiempo	Rdto.	Producto
CH ₂ OH	2 h 30 min	45-50 %	66a
CH ₂ OH	2 h	86 % ^a	66a
CH ₂ OTBS	30 min	88 %	66b
H	10 min	65 %	66c
Me	30 min	96 %	66d
TMS	30 min	95 %	66e
Ph	24 h	0 % ^b	66f
CO ₂ Bn	1h	0 % ^c	66g
CO ₂ Et	1h	0 % ^c	66h

^aReacción realizada en tolueno. ^bSe recupera la sustancia de partida inalterada. ^cse obtiene una mezcla de productos

En otro trabajo reciente, correspondiente a la tesis de M. Gulías,¹²² se comprobó que la ausencia del malonato no tenía influencia en la eficiencia de la cicloadición, pues el sustrato **68**, en las condiciones de reacción descritas previamente, se convertía en el producto de cicloadición [3+2], **69** (esquema 90).



Esquema 90

¹²² Gulías, M. Mascareñas, J. L. Tesis doctoral: *Nuevos Métodos de Ciclación y Cicloadición Basados en Catálisis Organometálica*, 2006.

2.2. REACCIÓN CON ALQUENOS. RESULTADOS EXPERIMENTALES

El grupo de J. L. Mascareñas también llevó a cabo estudios acerca de la cicloadición [3+2] intramolecular de los sistemas alquilidenciclopropanos con alquenos, demostrando que los 5-alquenilidenciclopropanos del tipo **70** o **71** pueden experimentar una cicloadición [3+2] intramolecular y estereoselectiva con catalizadores de Pd adecuados (tabla 4).^{121,122} En algunos casos, la estereoquímica de los productos obtenidos varía en función del ligando empleado. La viabilidad de la reacción se determinó con el compuesto **70a-(E)**, que posee un grupo éster y configuración *trans* en el alqueno. Cuando se sometió dicho compuesto a las condiciones de reacción se observó la formación mayoritaria de un producto con fusión *cis*, independientemente del ligando empleado (entradas 1-4), lo que es consistente con los resultados observados en anteriores cicloadiciones de especies que poseen trimetilenmetanos de Pd (Pd-TMM).^{97a,98c,99,123} Sorprendentemente, cuando se sometió a las condiciones de reacción el sustrato **70a-(Z)** (entrada 5), que presenta el grupo éster y configuración *cis* en el alqueno, se obtuvo el mismo producto diastereomérico que se forma con el isómero *trans*. Esta falta de estereoespecificidad ya ha sido observada previamente en cicloadiciones llevadas a cabo con alquenos activados con configuración *cis* y especies Pd-TMM generadas a partir de reactivos bifuncionales.^{97e} Cuando la reacción se llevó a cabo hasta una conversión parcial, se pudo observar que la sustancia de partida recuperada conservaba la estereoquímica inicial en el alqueno, lo que confirma que el isómero **74a** no epimerizaba al **72a** bajo las condiciones de reacción. Por lo tanto, la estereoquímica del producto final debe ser consecuencia del mecanismo a través del cual tiene lugar la cicloadición.

Igual de sorprendente resultó comprobar como con un ligando más voluminoso, el tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito (**76**), el producto mayoritario que se obtenía (**72a**) no presentaba epimerización en el carbono que posee el grupo éster, observada con el triisopropilfosfito (entrada 6). En este caso se obtenía un segundo producto en menor proporción que presentaba fusión *trans* entre los anillos formados (**75a**).

Cuando se empleó un alqueno no activado, como el sustrato **70e** (entrada 11), la reacción no condujo al producto deseado, lo cual estaba dentro de lo esperado. Cuando se llevó a cabo la misma transformación empleando el ligando más

¹²¹ Gulías, M.; García-Fandiño, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 384.

¹²² Gulías, M. Mascareñas, J. L. Tesis doctoral: Nuevos Métodos de Ciclación y Cicloadición Basados en Catálisis Organometálica, **2006**.

^{97a} Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1.

^{98c} Trost, B. M.; Greese, T. A.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7350.

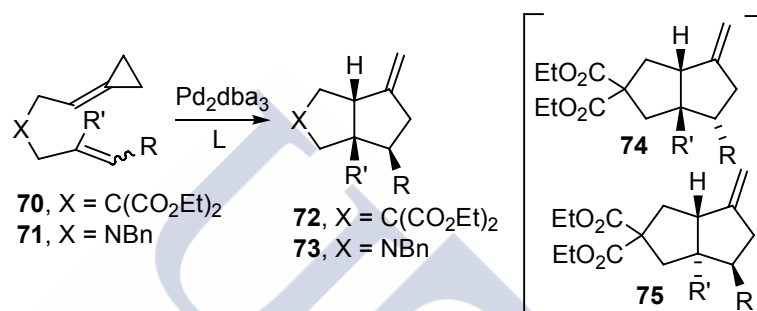
⁹⁹ Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3733.

¹²³ Singleton, D. A.; Schulmeier, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9313.

^{97e} Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2315.

voluminoso (**76**), sorprendentemente la reacción sí tuvo lugar (entrada 12), siendo el primer caso de cicloadición [3+2] con derivados alquenilidenciclopropánicos que poseen alquenos no activados. El producto mayoritario que se obtuvo en este caso (**75e**) presentaba, sorprendentemente, fusión *trans* entre sus anillos, aunque también se formó una menor porción de cicloaducto con fusión *cis* (**72e**). Con el resto compuestos que no poseen activación en el alqueno (entradas 13-15) el cicloaducto que se obtuvo presentaba fusión *cis*.

Tabla 4. Resultados experimentales obtenidos para la cicloadición [3+2] de sistemas alquenilidenciclopropánicos con alquenos, catalizada por Pd.^a



Entrada	Comp.	R	R'	L	Producto	Rendimiento
1	70a-E	CO ₂ Et (<i>E</i>)	H	P(OiPr) ₃	72a	74%
2	70a-E	CO ₂ Et (<i>E</i>)	H	PPh ₃	72a	30%
3	70a-E	CO ₂ Et (<i>E</i>)	H	P(OPh) ₃	72a	25%
4	70a-E	CO ₂ Et (<i>E</i>)	H	76^b	72a	82%
5	70a-Z	CO ₂ Et (<i>Z</i>)	H	P(OiPr) ₃	72a	72%
6	70a-Z	CO ₂ Et (<i>Z</i>)	H	76^b	74a+75a^d	87% (5.3:1)
7	70b-Z	COMe (<i>Z</i>)	H	P(OiPr) ₃	72b	78%
8	70c^c	CN	H	P(OiPr) ₃	70c	--
9	70c^c	CN	H	76^b	72c+74c	96% (3.5:1)
10	70d-Z	CO ₂ Et (<i>Z</i>)	Me	P(OiPr) ₃	72d+74d	83% (5:1)
11	70e	H	H	P(OiPr) ₃	-- ^e	--
12	70e	H	H	76^b	72e+75e	83% (1:1.6)
13	70f-E	Ph	H	76^b	72f	70%
14	71e	H	H	76^b	73e	82%
15	71g-E^f	CH ₃	H	76^b	73g	57%

[a] La reacción se llevó a cabo en dioxano (50 mM), a reflujo y utilizando Pd₂(dba)₃ (6%) y L (20%) [b] **76**: Tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito. [c] Sustrato preparado como una mezcla de estereoisómeros *E*:*Z* ~3.5:1. [d] Estos compuestos pueden ser fácilmente separados por cromatografía. [e] Esta reacción conduce a productos de cicloisomerización, pero no se observaron cicloaductos. [f] Este sustrato contiene una pequeña cantidad del isómero *Z* (<10%).

3. OBJETIVOS

En vista de los resultados experimentales obtenidos por el grupo de J. L. Mascareñas (pág. 134-136), junto con los escasos precedentes teóricos existentes acerca del mecanismo de la cicloadición [3+2] de derivados ciclopropánicos a alquenos y alquinos, decidimos investigar esta reacción mediante el empleo de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). El objetivo de este estudio consiste en profundizar en el entendimiento del mecanismo de esta transformación, así como dar una explicación a algunos de los resultados experimentales obtenidos.

En el caso de la cicloadición [3+2] de derivados ciclopropánicos a alquinos, deberemos tratar de explicar los siguientes puntos:

- ♦ Si el mecanismo por el que transcurre la cicloadición con los alquilidenciclopropanos es el mismo que el que propone Lautens¹¹¹ para los sistemas isoméricos metilenciclopropánicos.

- ♦ Por qué la cicloadición [3+2] de alquilidenciclopropanos no tiene lugar con alquinos que poseen grupos atrayentes de electrones (éster, cetona, etc.).

- ♦ Por qué, sin embargo, la cicloadición [3+2] de metilenciclopropanos conduce a malos resultados con alquinos terminales o con un grupo TMS en la posición terminal del alquino y en cambio sí funciona bien cuando el sustituyente es un grupo éster o cetona.

Para la cicloadición [3+2] con alquenos, el estudio teórico debería responder a las siguientes cuestiones:

- ♦ Por qué se obtienen productos con estereoquímica diferente dependiendo del ligando empleado.

- ♦ Por qué se observa epimerización en el carbono que posee el grupo éster en la cicloadición [3+2] de alquilidenciclopropanos con alquenos que poseen dicho grupo en configuración *cis*, cuando se emplean ligandos triisopropilfosfito y no ocurre lo mismo cuando el grupo éster está en configuración *trans*.

- ♦ Por qué dicha epimerización no tiene lugar con los ligandos más voluminosos, los tris (2,4-di-*tert*-butilfenil) fosfitos (**76**).

- ♦ Por qué se obtiene el producto final con fusión *trans*, en algunos de los sistemas empleados, si probablemente es el menos favorable termodinámicamente.

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

4. METODOLOGÍA COMPUTACIONAL

Los cálculos teóricos se han realizado utilizando la serie de programas incluida en Gaussian 98⁹² y Gaussian 03¹²⁴. Las geometrías de todos los complejos aquí mostrados han sido optimizadas utilizando la teoría del funcional de densidad (DFT) mediante la aproximación del gradiente generalizado, empleando el funcional híbrido B3LYP.⁹³ Para el C, H, O, Si y P se ha utilizado la base 6-31G(d) mientras que para el Pd la base utilizada ha sido la LANL2DZ, que incluye un potencial de *core* con efecto relativista (ECP) y la descripción explícita de 18 electrones de valencia mediante un conjunto de bases doble- ξ . Las frecuencias de los armónicos se han calculado en el nivel B3LYP para caracterizar los puntos estacionarios y determinar las energías en el punto cero (ZPE). La geometría aproximada para los estados de transición se ha localizado de forma gráfica. Las coordenadas intrínsecas de reacción (IRC) mostraron que los estados de transición calculados conectan los reactivos con los productos. Los cálculos Single Point (SP) se han realizado en el nivel B3LYP, empleando como base para C, H, O, Si y P, la 6-311+G(2df,2p). Para el Pd, se ha utilizado el potencial de *core* con efecto relativista Stuttgart/Dresden. El conjunto de las primitivas (8s7p6d) se ha contraído a [6s5p3d], y completado con dos funciones de polarización f y una función g ($\zeta_f = 0.6122, 2.1857$; $\zeta_g = 1.3751$).¹²⁵ Los valores de las energías electrónicas, entalpías y energías libres de Gibbs se han corregido con la energía residual en el punto cero (ZPE).

Con el fin de reducir el tiempo de computación, se ha empleado como modelo de los alquilidenciclopropanos el 5-hexinilidenciclopropano; como modelo de los

⁹² Gaussian 98, Revision A.11.3, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, N. Rega, P. Salvador, J. J. Dannenberg, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian 98, Revision A.11.3, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2002.

¹²⁴ Gaussian 03, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

⁹³ (a) Stephens, P.J.; Devlin, F.J.; Chabalowski, C.F.; Frisch, M.J. *J. Phys. Chem* **1994**, *98*, 11623. (b) Kohn, W.; Becke, A.D.; Parr, R.G. *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 12974.

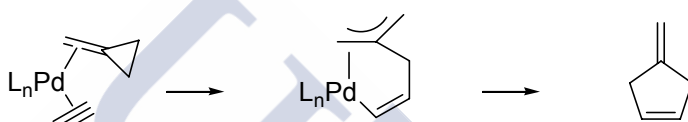
¹²⁵ Sundermann, A.; Uzan, O.; Martin, J. M. L. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1703.

alquenilidenciclopropanos, el 5-hexenilidenciclopropano; para modelizar los metilidenciclopropanos, el 1-metilen-2(4-pentinil) ciclopropano, y PH_3 como ligando.

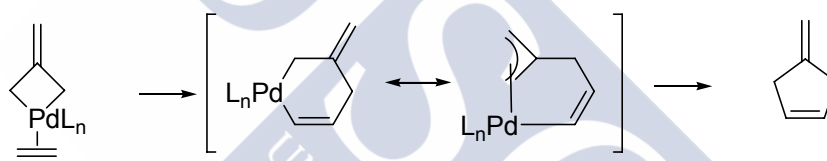
5. ESTUDIO TEÓRICO DEL MECANISMO DE LA CICLOADICIÓN [3+2] DE SISTEMAS ALQUILIDENCICLOPROPÁNICOS CON ALQUINOS CATALIZADA POR Pd

En primer lugar nos planteamos cuáles podrían ser los mecanismos a través de los que podría transcurrir la cicloadición. Cabrían dos posibilidades respecto a la coordinación inicial al metal: un mecanismo cuya primera etapa implique un intermedio con coordinación simultánea η^2 del Pd con ambas unidades insaturadas, o bien otro a través de intermedios de paladaciclobutano (esquema 91).

Mecanismo con coordinación simultánea η^2 de ambas unidades insaturadas al Pd



Mecanismo a través de un paladaciclobutano, formado en la primera etapa



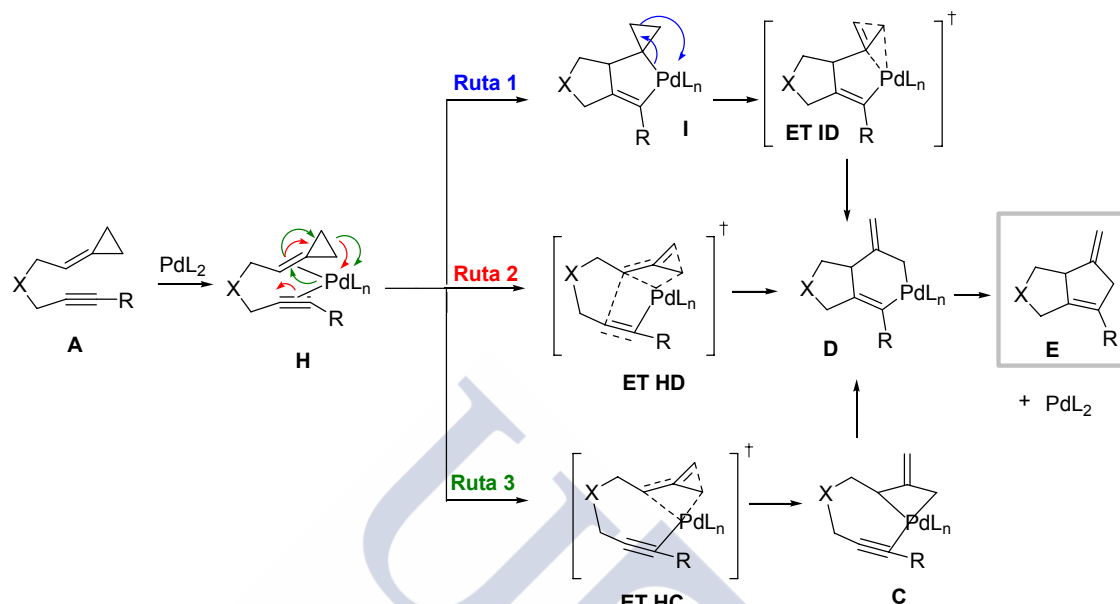
Esquema 91

Como ya se ha comentado, en el estudio teórico previo llevado a cabo por Fujimoto¹¹⁸ sobre las cicloadiciones intermoleculares [3+2] con eteno, se llegaba a la conclusión de que, a pesar de que los intermedios con coordinación simultánea η^2 presentaban una mayor estabilidad frente a las estructuras metalacíclicas, éstas presentaban barreras energéticas más bajas, por lo que la cicloadición debería tener lugar a través de los intermedios de paladaciclobutano. A pesar de estos precedentes, decidimos no descartar *a priori* esta alternativa, ya que el estudio de Fujimoto se había llevado a cabo para el caso de reacciones intermoleculares con alquenos, sin ningún tipo de sustitución, y nuestro objetivo era estudiar el mecanismo de las cicloadiciones [3+2] *intramoleculares* con alquinos, en donde, como muestran los resultados experimentales (pág. 135), los sustituyentes juegan un papel muy importante.

¹¹⁸ Suzuki, T.; Fujimoto, H. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 1113.

5.1. MECANISMO CON COORDINACIÓN SIMULTÁNEA DE AMBAS UNIDADES INSATURADAS AL Pd

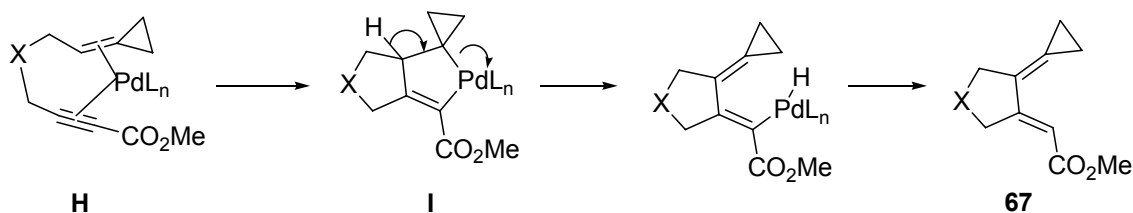
Las propuestas mecanísticas por las que empezamos a trabajar, considerando el mecanismo η^2 , aparecen reflejadas en el esquema 92.



Esquema 92

En todas estas rutas (**Ruta 1**, **Ruta 2** y **Ruta 3**), la especie activa de Pd no se insertaría en el ciclopropano, sino que lo que ocurriría en primer lugar sería la coordinación del metal simultáneamente al alquino y al alqueno, para dar lugar al intermediario **H**, que podría evolucionar de diferentes formas. En la **Ruta 1** se propone que dicho intermediario podría reaccionar a través de una ciclometalación oxidante, conduciendo al intermediario tricíclico **I**, que tras una transposición permitiría obtener el intermediario **D**, que está presente también en el mecanismo propuesto para los compuestos metilenciclopropánicos estudiados por Lautens¹¹¹ (pág. 132). Finalmente, una eliminación reductora conduciría al cicloaducto, **E**. Esta posibilidad no ha sido estudiada por Fujimoto, y podría explicar la formación del producto observado experimentalmente (**67**) con alquinos que poseen sustituyentes atrayentes de electrones, como el grupo éster, si el intermediario **I** experimenta una β -eliminación de H, seguido de una eliminación reductora, en lugar de la transposición indicada anteriormente (esquema 93).

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.



Esquema 93

La segunda alternativa sería la **Ruta 2** (esquema 92), en la que, una vez formado el intermedio **H**, se podría producir un reordenamiento para dar lugar, en un único paso, al intermedio **D**. Por último, en la **Ruta 3** se propone una isomerización del intermedio **H** al sistema **C**, un paladaciclo que aparece también en el mecanismo que Lautens¹¹¹ propone para sus compuestos (esquema 86, pág. 132), por lo que las etapas siguientes serían las mismas que las mostradas para los mismos: una carbometalación, seguida de una eliminación reductora, conduciría al cicloaducto, **E**.

Para llevar a cabo el estudio computacional, en primer lugar decidimos investigar el sistema **A_H**¹²⁶, en donde el alquino no posee ningún sustituyente. Cuando llevamos a cabo dicho estudio para la primera etapa de la **Ruta 1**, que conduce a la obtención del intermedio **I_H**, encontramos los intermedios que se muestran en la figura 42. Como puede apreciarse, en el intermedio **H_H** el Pd se coordina simultáneamente al doble enlace y al alquino. Una única fosfina está presente en la esfera de coordinación del metal, ya que todas sus vacantes están ocupadas. Este intermedio evoluciona a través de una ciclometalación oxidante mediante el estado de transición **ET HI_H**, que conduce al intermedio tricíclico **I_H**, en donde el Pd está formando parte del ciclo de cinco miembros. En dicho estado de transición se puede observar que la distancia del Pd al carbono C5 ha aumentado respecto al intermedio de partida, mientras que los carbonos C5 y C10 se colocan en la orientación adecuada, y a una distancia de 1.766 Å, que acabará reduciéndose hasta formar el enlace que da lugar a los ciclos de cinco miembros.

¹²⁶ El subíndice “H” significa que el alquino no posee sustituyentes en su posición terminal ; es decir, R=H.

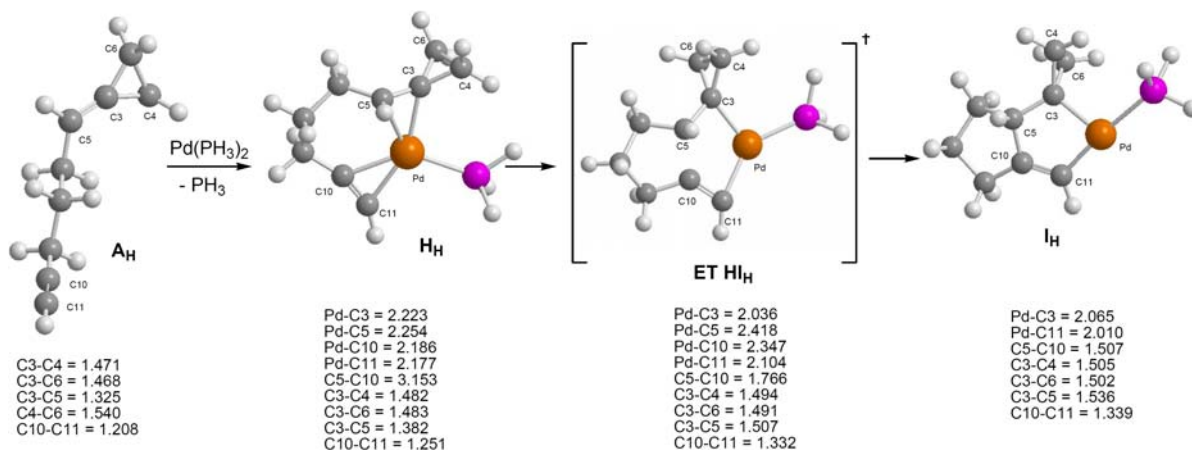


Figura 42: Intermedios encontrados para la primera etapa de la **Ruta 1**, con el sistema que presenta un alquino terminal. Las distancias están dadas en Å.

A pesar de numerosos intentos, no hemos sido capaces de localizar la segunda etapa de la **Ruta 1**, que consistiría en un reordenamiento sobre el intermedio **I_H** para conducir al sistema bicíclico **D_H** (esquema 92, R = H). De todas formas, cuando representamos las energías de los intermedios involucrados en la formación del intermedio tricíclico **I_H** frente a la coordenada de reacción, nos encontramos con unas barreras energéticas bastante elevadas para esta etapa (figura 43).

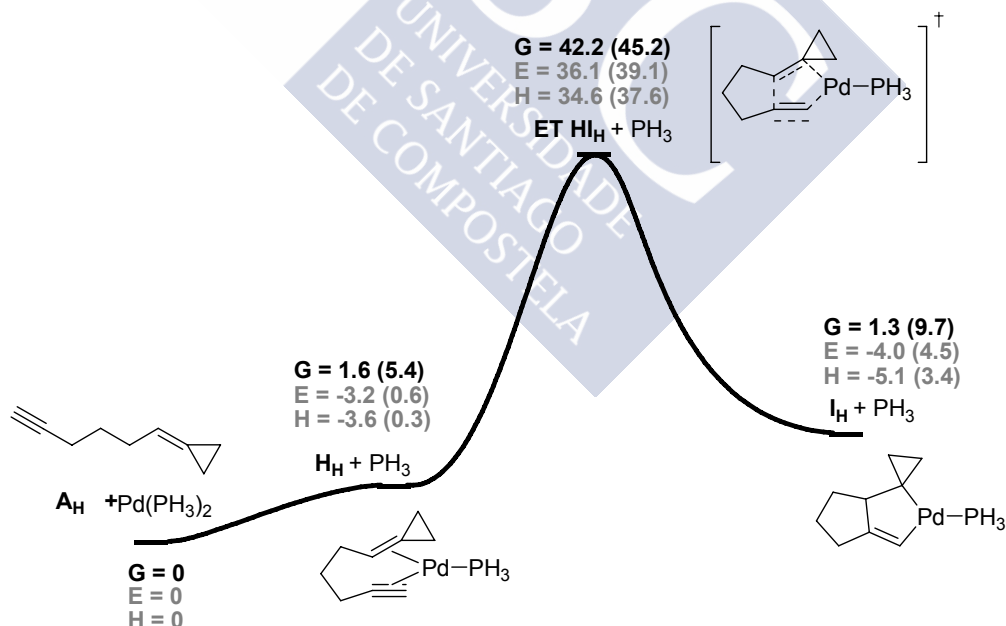


Figura 43: Coordenada de reacción para la primera etapa de la **Ruta 1** con el alquino terminal. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_H** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Este resultado no es sorprendente, ya que con anterioridad, en estudios

teóricos realizados por D. J. Cárdenas¹²⁷, ya se había observado en las cicloadiciones intramoleculares de alil estannanos con alquinos catalizadas por Pd, descartándose para estos procesos las ciclometalaciones oxidantes que podrían conducir al producto final, por poseer barreras energéticas demasiado elevadas.

A continuación, decidimos evaluar qué efecto tiene la presencia de un sustituyente sobre el alquino en esta transformación, para descartar que no es un mecanismo razonable, con independencia de la sustitución sobre el mismo. Para ello, decidimos estudiar esta misma etapa con un sistema similar, pero que presenta un grupo éster en la posición terminal del alquino. Los intermedios encontrados para este caso (*Mat. compl.*) son similares a los encontrados con el alquino terminal. Cuando analizamos sus energías (figura 44), podemos observar que la barrera energética de la etapa que conduce a la formación del intermedio tricíclico **I_Z** (**ET HI_Z**)¹²⁸ es considerablemente más baja que para el caso del alquino terminal (figura 43). Además, el intermedio tricíclico **I_Z** es más estable que el que se obtiene cuando el alquino es terminal. Estos resultados indican que la formación de dicho intermedio está más favorecida para alquinos deficientes en electrones, aunque los valores de energía electrónica, entalpía y energía libre de Gibbs continúan siendo bastante elevados.

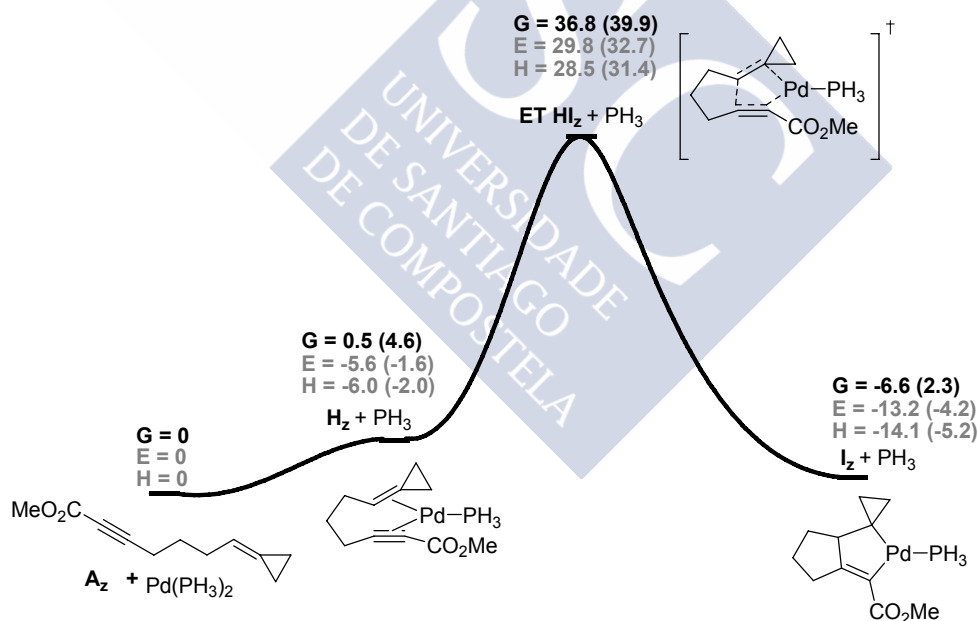


Figura 44: Coordenada de reacción para la primera etapa de la **Ruta 1** con el sistema que posee un grupo éster en el alquino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_Z** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

¹²⁷ Martín-Matute, B.; Buñuel, E.; Méndez, M.; Nieto-Oberhuber, C.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A. *M. J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 410.

¹²⁸ El subíndice "Z" significa que el alquino presenta un grupo éster en su posición terminal; es decir, R = CO₂Me.

Otra posibilidad por la cual podría tener lugar el mecanismo de la cicloadición [3+2] de Pd con alquinos es la que aparece reflejada en la **Ruta 2** (esquema 92, pág. 141), en donde, el intermedio **H** evolucionaría directamente al biciclo **D**. No hemos podido encontrar los intermedios correspondientes a la reacción intramolecular, pero sí para la intermolecular (figura 45). En el estado de transición **ET HD_{H,inter}**¹²⁹ se está formando un enlace entre los carbonos C4 y C11 (2.313 Å), al mismo tiempo que se rompe el enlace del ciclopropano C4-C6 (1.998 Å). Es de destacar que Fujimoto¹¹⁸ también encontró barreras energéticas muy elevadas para un mecanismo análogo con eteno.

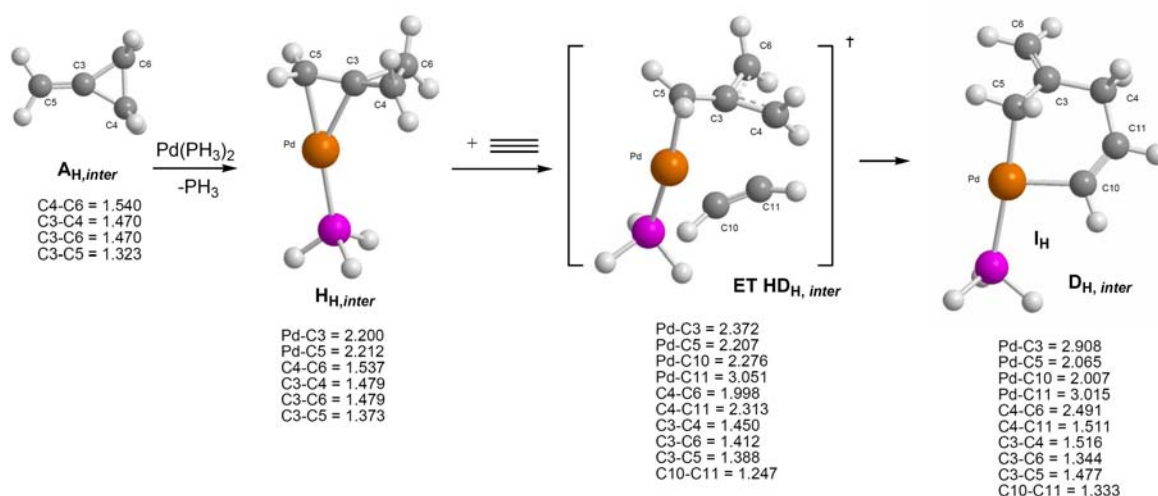


Figura 45: Intermedios encontrados para la **Ruta 2** (intermolecular) con el etino. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de los intermedios involucrados en esta ruta indican que, a pesar de tratarse de una transformación altamente exotérmica, la barrera energética del proceso (**ET HD_{H,inter}**) es demasiado elevada para que éste pueda tener lugar (figura 46).

¹²⁹ El subíndice “inter” significa que los intermedios encontrados corresponden a la reacción intermolecular, en donde la cadena alquílica no está presente.

¹¹⁸ Suzuki, T.; Fujimoto, H. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 1113.

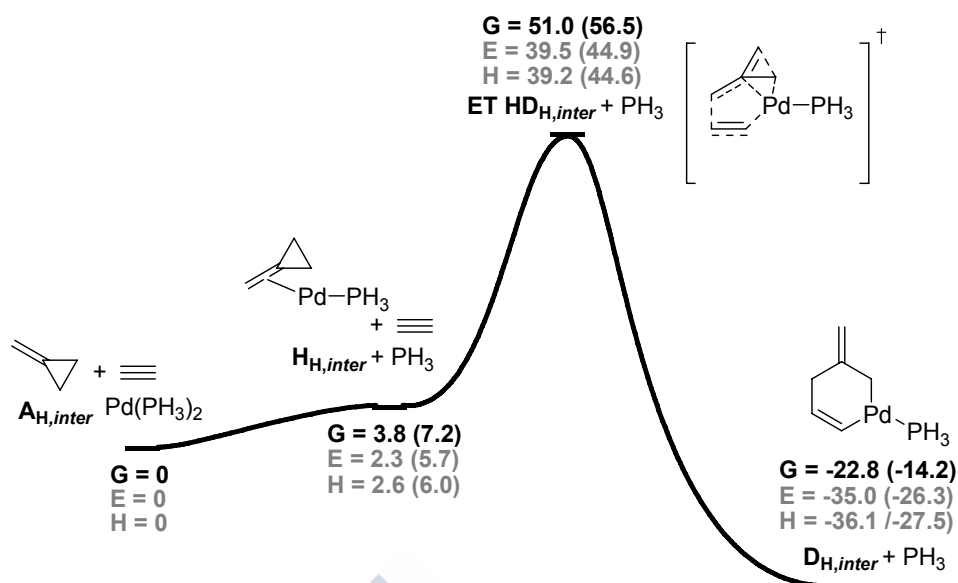


Figura 46: Coordenada de reacción para la **Ruta 2** (intermolecular). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $A_{H,inter} + etino + Pd(PH_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Estudiamos también la influencia de un sustituyente en el alquino, introduciendo un grupo éster en su posición terminal. Las geometrías de los intermedios encontrados son similares a las halladas cuando el alquino es terminal, y sus energías indican que la presencia del éster en el triple enlace disminuye la energía electrónica y entálpica de la reacción, aunque la energía libre de Gibbs presenta un valor casi idéntico al que presenta la misma etapa cuando el alquino es terminal (figura 47).

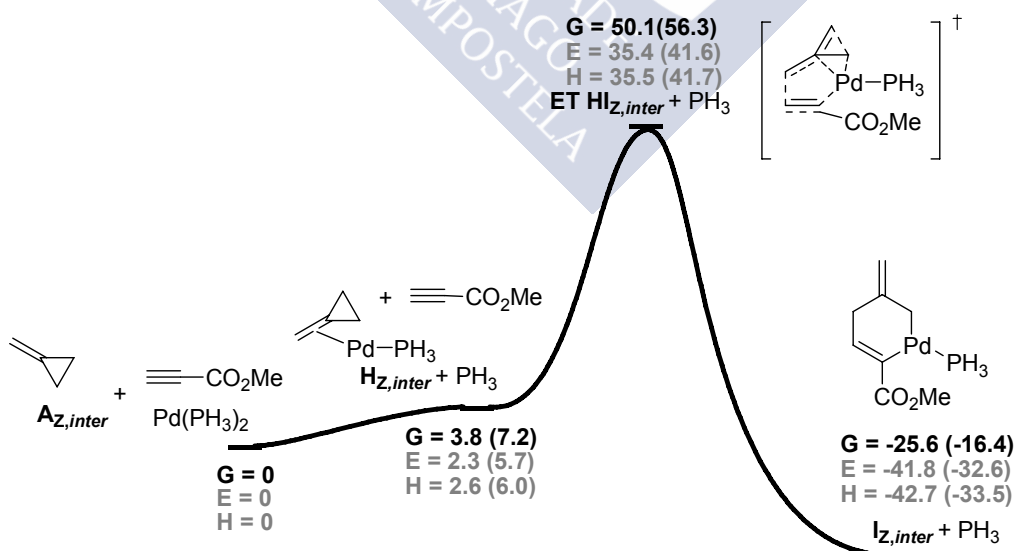


Figura 47: Coordenada de reacción para la **Ruta 2** (intermolecular). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $A_{Z,inter} + propinoato de metilo + Pd(PH_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

La última ruta propuesta, dentro del mecanismo que implica como etapa inicial la coordinación simultánea de ambas unidades insaturadas al Pd, es la **Ruta 3** (esquema 92, pág 141). Los intermedios que encontramos para la primera etapa, se muestran en la figura 48. Como se puede observar, en el estado de transición **ET HC_H**, el ciclopropano se abre, y el Pd cambia la coordinación con el carbono C3 al C4, con lo que en el intermedio resultante, formaría parte de un metalaciclo. En dicho estado de transición, la distancia del Pd a los dos carbonos del alquino no es la misma, estando más alejado del carbono C10, probablemente por razones geométricas para facilitar la coordinación con el sistema alílico.

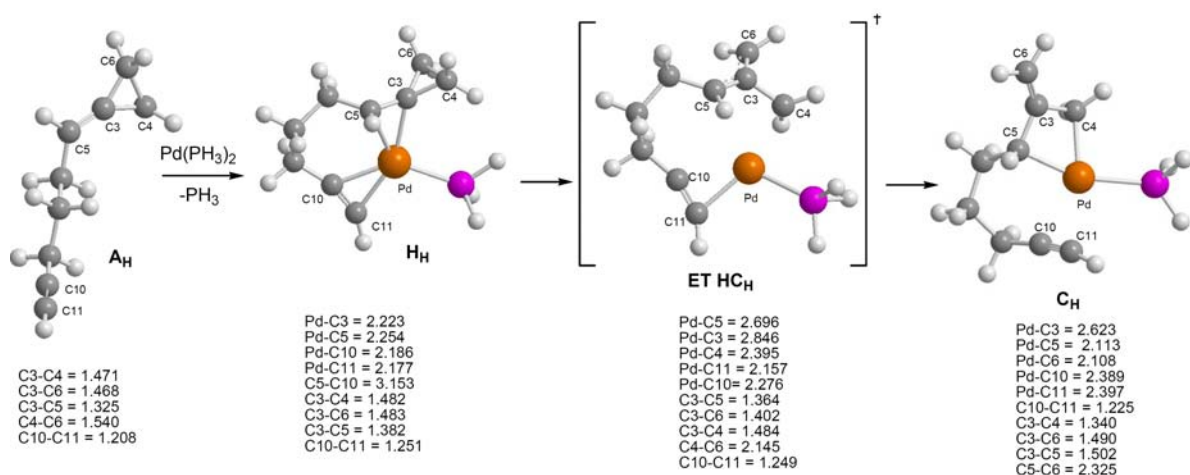


Figura 48: Intermedios encontrados para la primera etapa de la **Ruta 3** con sistemas que presentan un alquino terminal, para dar lugar a un intermedio metalacíclico, **C_H**. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de estos intermedios muestran claramente que la **Ruta 3** está muy poco favorecida debido a la elevada barrera energética que presenta esta primera etapa (**ET HC_H**) (figura 49).

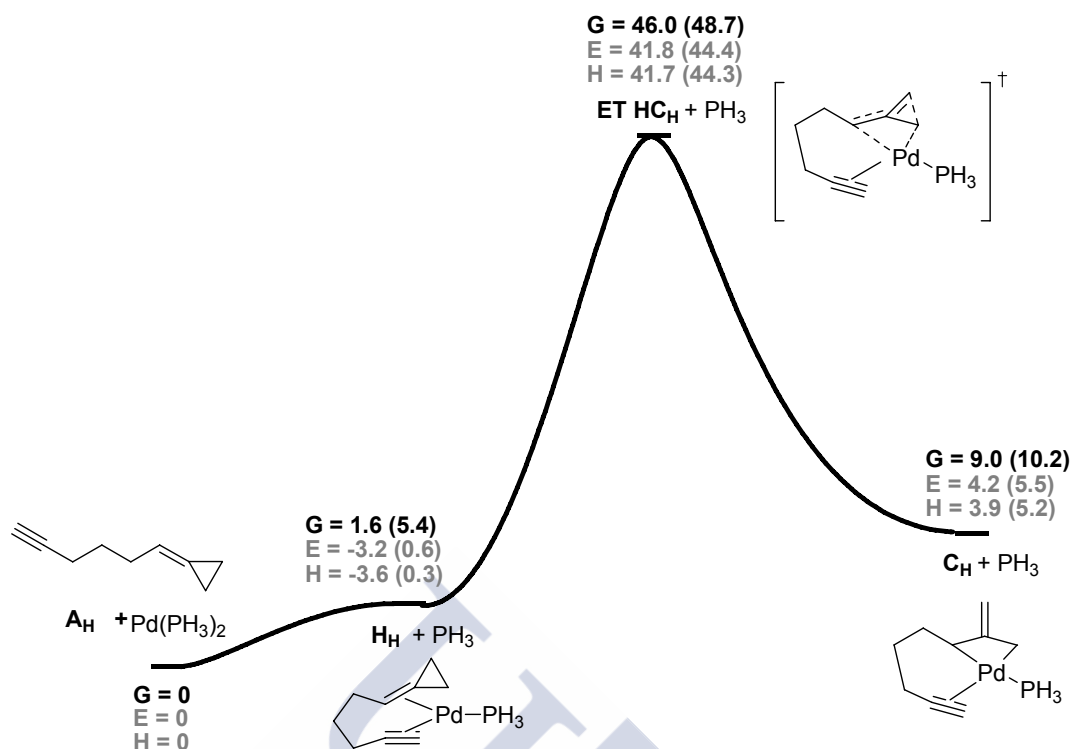


Figura 49: Coordenada de reacción para la primera etapa de la **Ruta 3** con el sistema que posee un alquino terminal. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $A_H + Pd(PH_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Al igual que hicimos en las **Ruta 1** y **2**, también estudiamos la influencia que tiene en este mecanismo la presencia de un sustituyente en el alquino, considerando el sistema que posee un éster en su posición terminal. Los intermediarios que se obtuvieron en este caso son similares a los encontrados cuando el alquino es terminal (*Mat. compl.*) y sus energías (figura 50) no presentan muchas diferencias frente a las que obtuvimos entonces, lo cual no es tan extraño, debido a que el alquino no interviene en la transformación y la presencia de un sustituyente sobre el mismo no afecta al mecanismo.

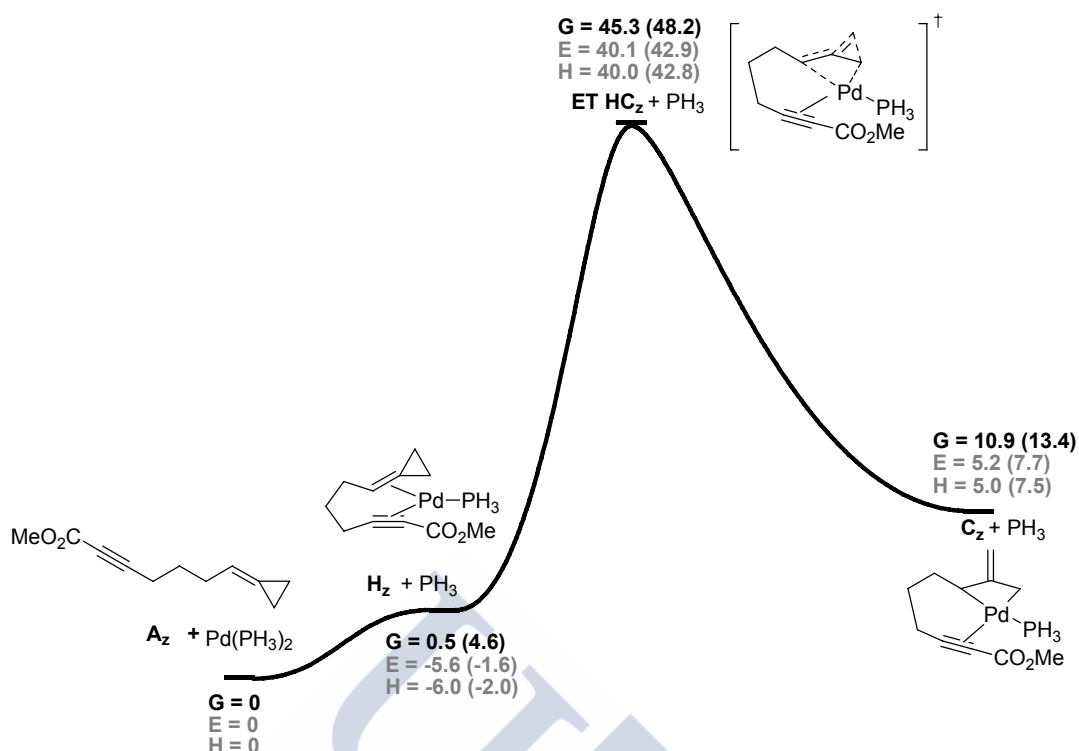


Figura 50: Coordenada de reacción para la primera etapa de la **Ruta 3** con el sistema que posee un éster en el alquino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $A_z + Pd(PH_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

En vista de la poca influencia que el alquino ejerce en la transformación, buscamos un estado de transición en donde el Pd no estuviese coordinado al triple enlace, sino a dos fosfinas, $ET HC_{H,2PH_3}$ (cuando $R = H$) y $ET HC_{Z,2PH_3}$ (cuando $R = CO_2Me$) (figura 51). Como es lógico, tanto las geometrías como las energías, son casi idénticas para los dos estados de transición encontrados, independientemente de la sustitución en el alquino. La coordinación con las dos fosfinas disminuye considerablemente la energía electrónica y la entalpía, pero la energía libre de Gibbs sigue presentando valores muy elevados. Así pues, podemos descartar este mecanismo, tanto con el alquino terminal, como con un grupo éster en el alquino, debido a las elevadas barreras energéticas que presenta la primera etapa.

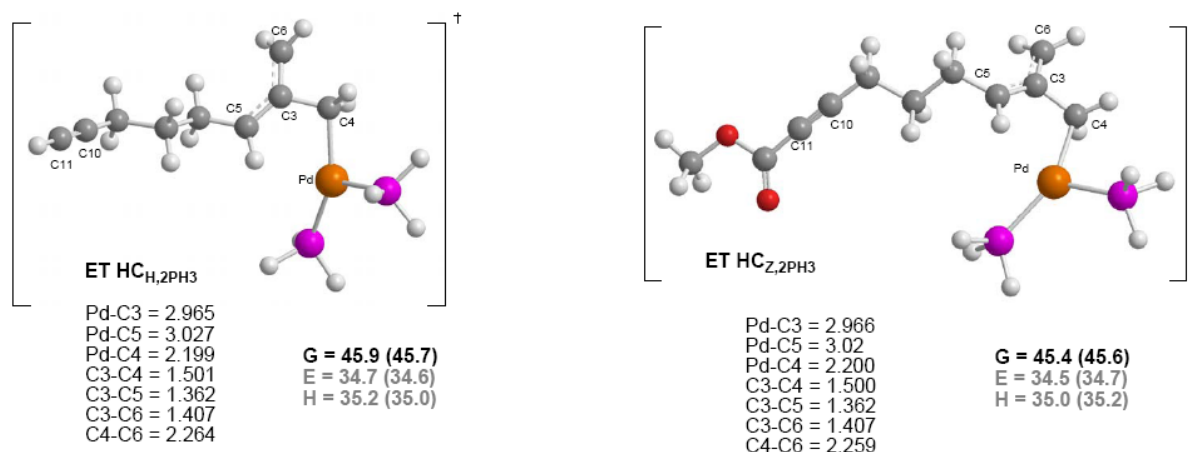


Figura 51: Estados de transición encontrados para la **Ruta 3** cuando el Pd se coordina con dos fosfinas, con el sistema que posee un alquino terminal o un grupo éster en el triple enlace. Las distancias están dadas en Å. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_H** ó **A_Z** + Pd(PH₃)₂, respectivamente. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

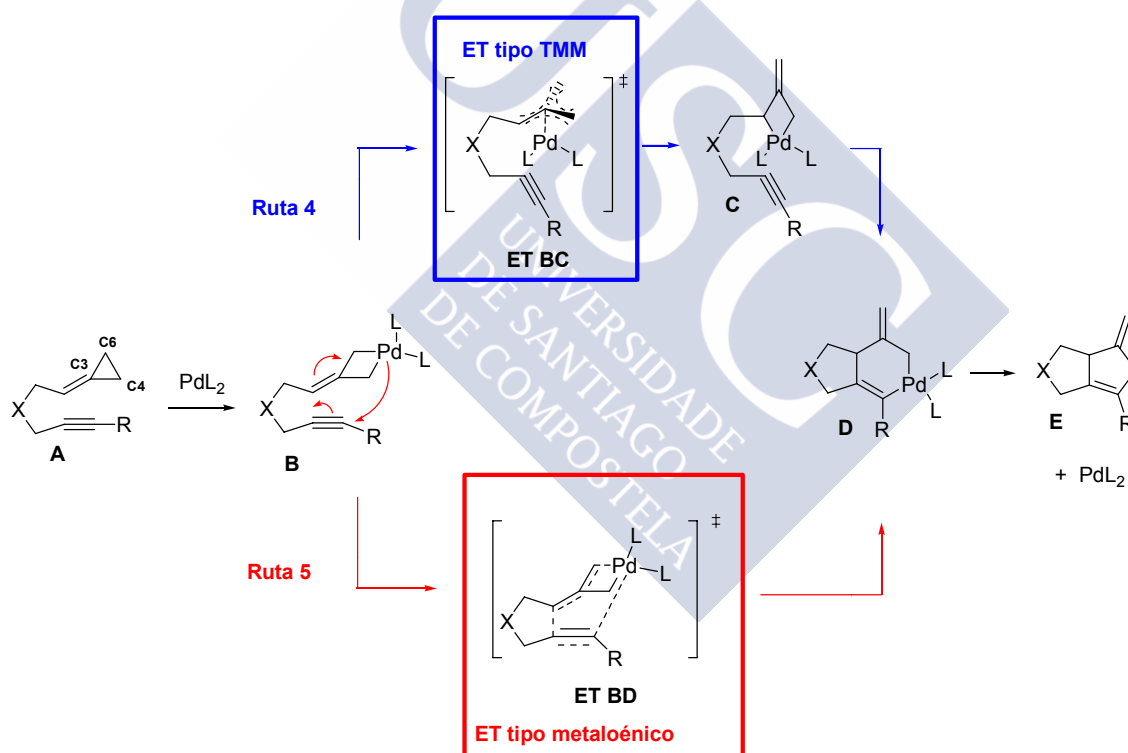
5.2. MECANISMO QUE IMPLICA LA FORMACIÓN DE UN PALADACICLOBUTANO EN LA PRIMERA ETAPA

A continuación, decidimos estudiar el mecanismo en donde la primera etapa consiste en una inserción del Pd en el ciclopropano para dar lugar a intermedios de tipo paladaciclobutano (esquema 91, pág 140). El estudio intermolecular realizado por Fujimoto¹¹⁸ con eteno ya indicaba que éste era el mecanismo preferido para la cicloadición [3+2] de Pd a derivados ciclopropánicos para ese caso. En principio, podríamos pensar en dos posibilidades para la inserción del Pd en el ciclopropano, en la posición proximal o distal. Los precedentes mecanísticos que sugieren que la adición oxidante más favorable del metal tiene lugar en la posición distal,¹¹⁸ junto con el hecho de que una inserción proximal no permitiría explicar la formación de los productos observados experimentalmente,¹²⁰ nos llevó a plantearnos únicamente dos posibles rutas mecanísticas que, comenzando con la formación de un complejo de paladaciclobutano, conducirían al producto final (esquema 94). Así, la adición oxidante del PdL₂ en la posición distal del ciclopropano daría lugar al intermedio **B**, que sería común para ambas rutas. A continuación, dicho intermedio podría isomerizar a un sistema de tipo **C**, a través de un estado de transición de tipo Pd-

¹¹⁸ Suzuki, T.; Fujimoto, H. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 1113.

¹²⁰ (a) Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9282. (b) Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. Tesis doctoral: *Nuevas estrategias de cicloadición basadas en la utilización de derivados ciclopropánicos*, **2004**.

trimetilenmetano (TMM),⁹⁹ **ET BC (Ruta 4)**. Esta isomerización, aunque con un sistema intermolecular, ya ha sido estudiada por Fujimoto,¹¹⁸ encontrando que es un proceso favorable. El intermedio al que conduce la isomerización, **C**, es el mismo al que se llegaría si partimos de los derivados metilenciclopropánicos, según el mecanismo propuesto por Lautens.¹¹¹ Por lo tanto, una carbometalación, que daría lugar al sistema bicíclico **D**, seguida de una eliminación reductora, conduciría al cicloaducto final, **E**. Una segunda alternativa podría ser la evolución del intermedio **B** a través de un mecanismo de tipo metaloénico, **ET BD**, para dar lugar, en una única etapa, al sistema bicíclico **D** (**Ruta 5**). La eliminación reductora, como en el caso anterior, conduciría al cicloaducto deseado. Cuando realizamos el estudio de estas dos rutas mecanísticas, las **Rutas 4 y 5**, encontramos, como se verá a continuación, que ambas presentan barreras energéticas inferiores a las observadas para cualquiera de los mecanismos anteriormente estudiados cuya etapa inicial consistía en una coordinación simultánea, de tipo η^2 , del metal con las dos unidades insaturadas.



Esquema 94

⁹⁹ B.M. Trost, D.M.T. Chan *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3733.

¹¹⁸ Suzuki, T.; Fujimoto, H. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1113.

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

5.2.1. Sistemas que poseen un alquino terminal

Para analizar el comportamiento del sistema que posee un alquino terminal, se mostrarán los resultados que obtuvimos para las **Rutas 4 y 5** por separado, y a continuación se llevará a cabo un estudio comparativo entre ambos mecanismos para ver cual es el más favorable, teniendo en cuenta también la dependencia con el número de fosfinas coordinadas al Pd.

La etapa común para ambas rutas es la adición oxidante del complejo de Pd en la posición distal del ciclopropano, a través del estado de transición **ET AB_H**¹²⁶, lo que daría lugar al intermedio **B_H** (figura 52). El Pd(PH₃)₂ se inserta en el enlace C4-C6, a través de un estado de transición en donde el metal presenta una geometría planocuadrada, y donde la distancia entre ambos carbonos es 1.850 Å, mientras que la distancia del Pd a los carbonos C4 y C6 es de 2.355 y 2.353 Å, respectivamente.

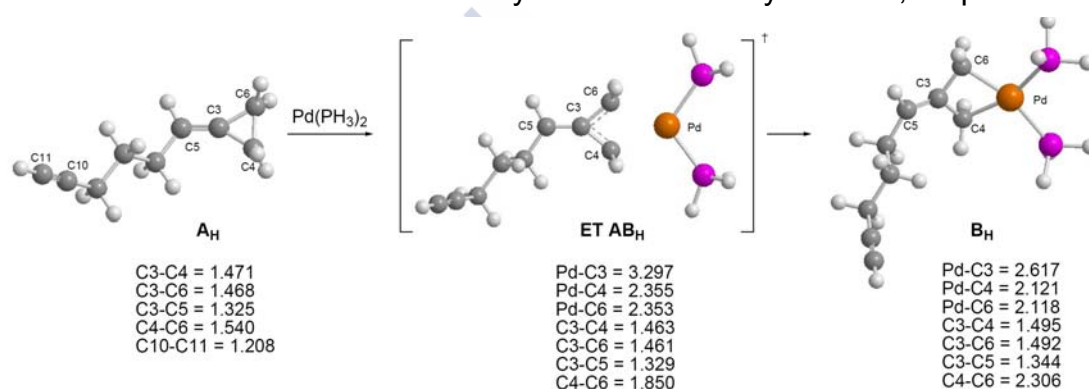


Figura 52: Intermedios encontrados para la adición oxidante del Pd(PH₃)₂ en la posición distal del ciclopropano, para sistemas que poseen un alquino terminal. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de los intermedios involucrados en esta etapa (figura 53), muestran que el coste electrónico de esta transformación es de 18.4 kcal/mol (cálculos SP). La entropía del proceso hace que esta energía aumente considerablemente, pasando a 29.3 kcal/mol en términos de energía libre de Gibbs (cálculos SP). Además, la entropía también convierte la reacción, exotérmica, desde el punto de vista electrónico y entálpico, en endotérmica, cuando introducimos el factor entrópico.

¹²⁶ El subíndice "H" significa que el alquino no posee sustituyentes en su posición terminal; es decir, R=H.

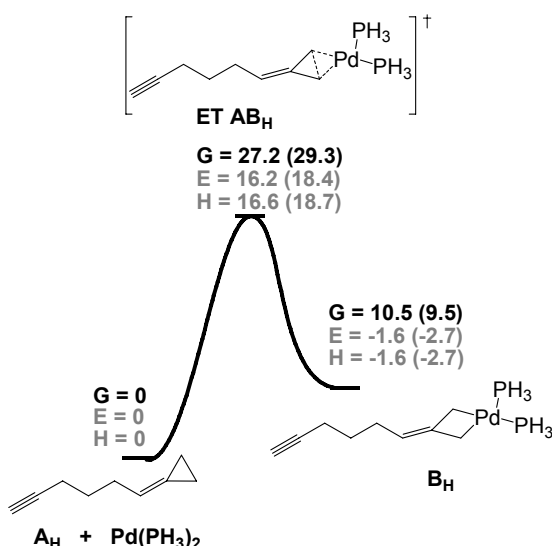


Figura 53: Coordenada de reacción para la adición oxidante del $\text{Pd(PH}_3)_2$ en la posición distal del ciclopropano. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\mathbf{A}_H + \text{Pd(PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

5.2.1.1. Ruta 4: Isomerización via TMM

Cuando buscamos un estado de transición de tipo Pd-TMM, que conecta el intermedio **B** con el intermedio **C** (esquema 94, pág 151), surgieron varias posibilidades, dependiendo de si el Pd está coordinado con uno o con dos ligandos PH_3 (figura 54). Si el Pd se coordina con dos PH_3 , la isomerización tendría lugar a través del estado de transición **ET BC_H** conduciendo al paladaciclobutano **C_H**. En dicho estado de transición, el Pd, además de con las dos PH_3 está coordinado con los cuatro carbonos C3, C4, C5 y C6, haciendo que la estructura tome la forma de una especie de “paraguas”. La coordinación con los carbonos C3 y C4 es más fuerte, siendo las distancias 2.176 y 2.143 Å, respectivamente. Los otros dos carbonos, C5 y C6 se encuentran un poco más alejados (distancias al Pd de 2.578 y 2.633 Å, respectivamente). La animación de la frecuencia negativa de este estado de transición indica que la distancia Pd-C5 disminuye mientras que la distancia Pd-C6 aumenta. En consecuencia, en el intermedio **C_H** obtenido, el Pd está coordinado a los carbonos C4 y C5 (distancias 2.133 y 2.121 Å, respectivamente) y más débilmente al carbono C3 (distancia de 2.607 Å). Si la pérdida de una de las fosfinas es compensada por la coordinación del alquino con el metal, la isomerización transcurriría a través del estado de transición **ET B'C_H'**,¹³⁰ conduciendo al intermedio **C_H'**. Las distancias del Pd a los carbonos C3, C4, C5 y C6 en dicho estado de transición son similares a las observadas en el análogo con dos PH_3 , con la

¹³⁰ Utilizaremos la nomenclatura “prima” cuando el Pd esté coordinado a una única fosfina en los casos en los que exista un intermedio análogo en donde sea posible la coordinación del mismo con dos fosfinas.

diferencia de que ahora el Pd se encuentra más cerca de los carbonos C3 y C5 y más alejado de los C4 y C6. La isomerización entre B_H y C_H' requiere un paso previo en el que se pierde una de las fosfinas, formándose el intermedio B_H' . Hay que mencionar que B_H' no es un sistema realista. Es conocido que no suelen estar involucrados complejos de Pd (II) tricoordinados en las reacciones catalizadas por Pd.¹³¹ En el sistema real debería existir un ligando adicional, aunque sea débilmente coordinado, como el disolvente, que puede tener su influencia. Hemos estudiado, también, la posibilidad de una coordinación del alquino con el Pd en el intermedio B_H' , y la isomerización a través de este sistema, pero la alta deformación a la que se encuentra sometido provoca que las energías sean más altas que en los otros casos, haciendo que el proceso sea menos favorable.

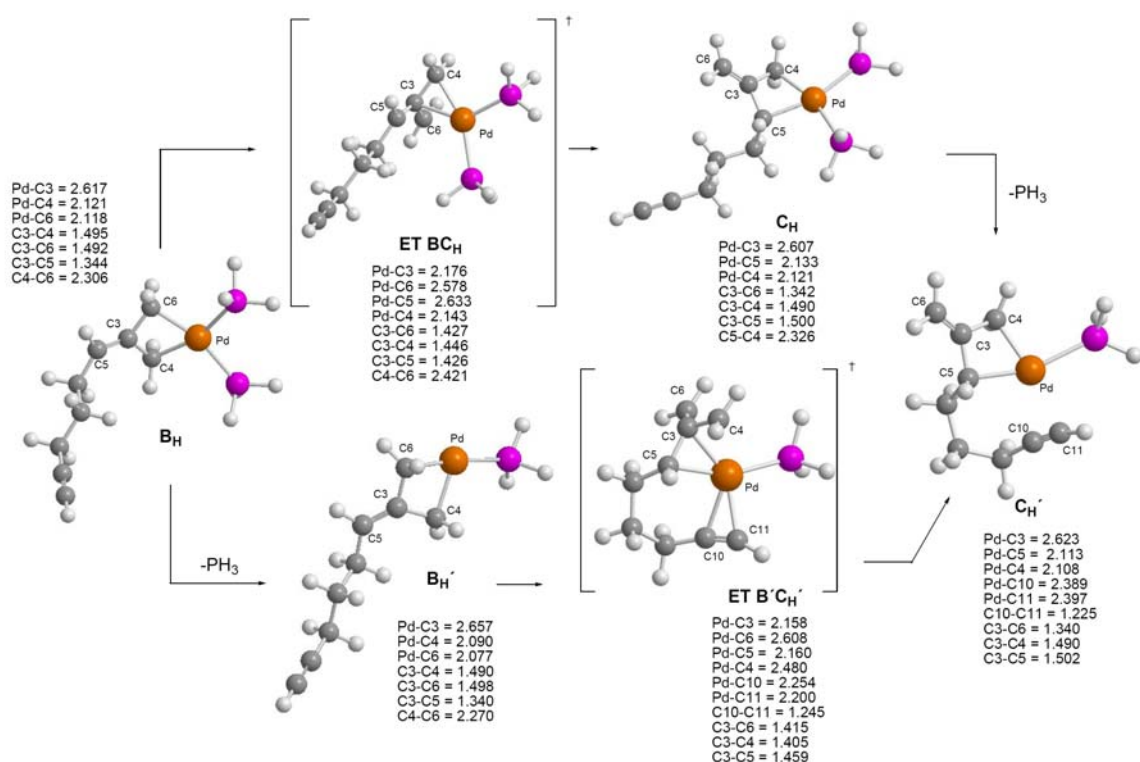


Figura 54: Intermedios encontrados para la isomerización de B_H a través de un estado de transición de tipo TMM en donde el Pd está coordinado a dos fosfinas o solamente a una, conduciendo al intermedio C_H' . Las distancias están dadas en Å.

El intermedio C_H' es el mismo al que se llegaría partiendo de los derivados metilenciclopropánicos, según el mecanismo propuesto por Lautens,¹¹¹ por lo tanto las siguientes etapas serían las mismas que las propuestas para aquellos sustratos. Una carbometalación a través del estado de transición $ET C'D_H'$ conduciría al intermedio bicíclico D_H' (figura 55).

¹³¹ Albéniz, A. C.; Casado, A. L.; Espinet, P. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 2510.

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9597.

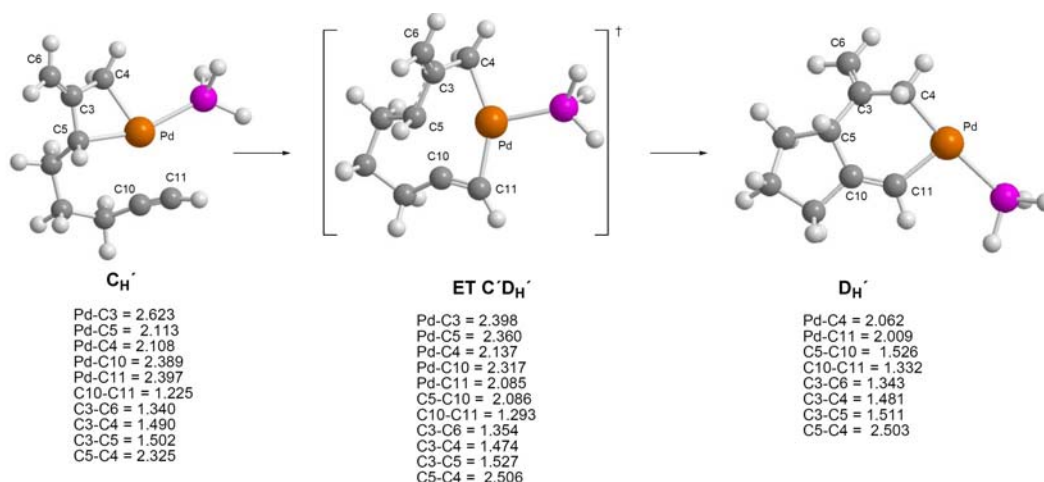


Figura 55: Intermedios encontrados para la carbometalación sobre el sistema C_H' , conduciendo al intermedio bicíclico D_H' , con sistemas que presentan un alquino terminal. Las distancias están dadas en Å.

La última etapa (figura 56), que conduciría al cicloaducto final, E_H , consistiría en una eliminación reductora sobre el intermedio D_H' , bien, directamente con el Pd coordinado a una única fosfina (a través del estado de transición **ET $D'E_H$**) o bien, precedida de la coordinación del Pd a otra fosfina (a través del **ET DE_H**).

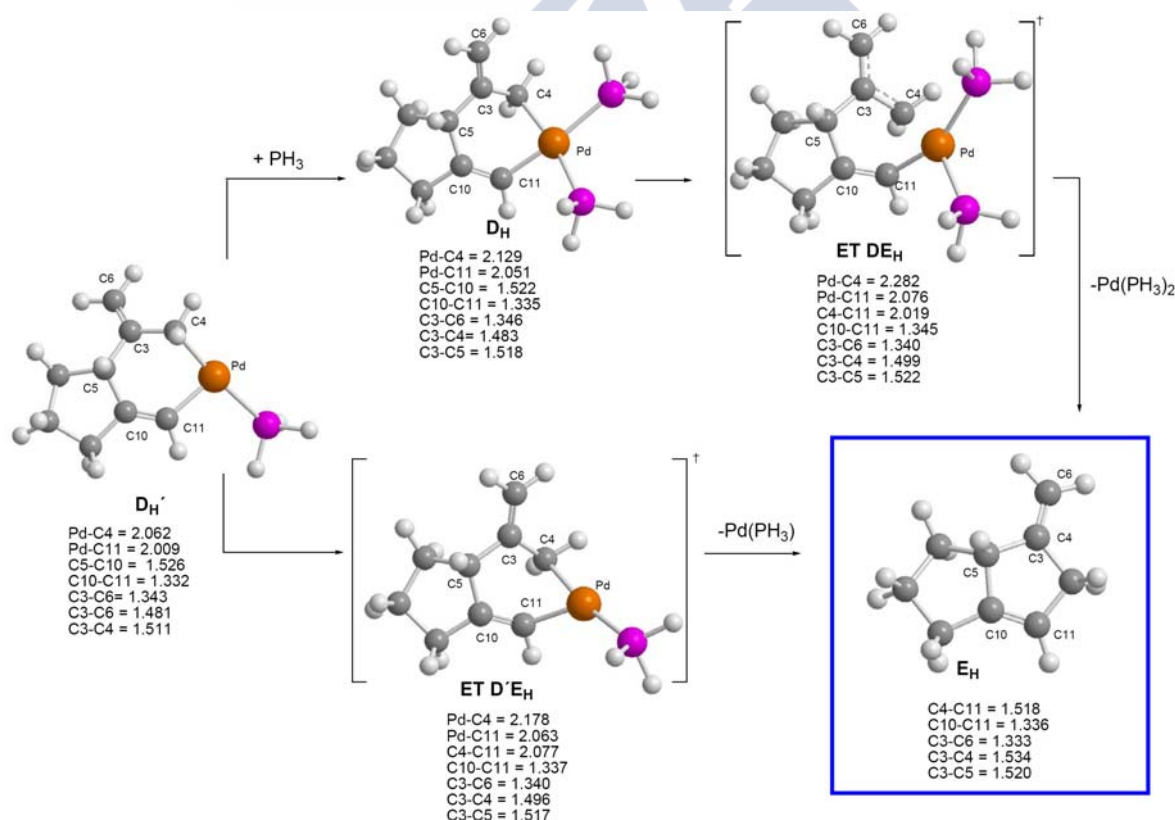


Figura 56: Intermedios encontrados para la eliminación reductora en el intermedio D_H o D_H' cuando el Pd se coordina con una o dos fosfinas, para dar lugar al producto final, E_H . Las distancias están dadas en Å.

Las energías de los intermedios involucrados en la **Ruta 4**, cuando el alquino es terminal, muestran que la coordinación del Pd con el triple enlace (**ET B'C_H'**) está desfavorecida, frente a la coordinación de ambas fosfinas con el metal (**ET BC_H**) (figura 57). Es de destacar que mientras las energías libres de Gibbs de esta etapa son prácticamente iguales para ambos procesos en el caso de los cálculos con la base menos sofisticada, los cálculos Single Point indican que existe una ligera preferencia por la coordinación del Pd con las dos fosfinas (28.5 kcal/mol para el **ET BC_H**, frente a 31.0 kcal/mol para el **ET B'C_H'**). En el caso de la eliminación reductora que conduce al producto final, la coordinación del metal con una única fosfina (**ET D'E_H**) favorece el proceso en términos de la energía libre de Gibbs, mientras que desde el punto de vista electrónico y entálpico, sucede precisamente lo contrario. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la etapa limitante del mecanismo es la carbometalación (**ET C'D_H'**), común para ambas alternativas, ya que es la que presenta los valores mayores de energía electrónica, entalpía y energía libre de Gibbs. Por lo tanto, podría existir una competición entre una coordinación del metal con una o con dos PH₃ en el resto de las etapas.

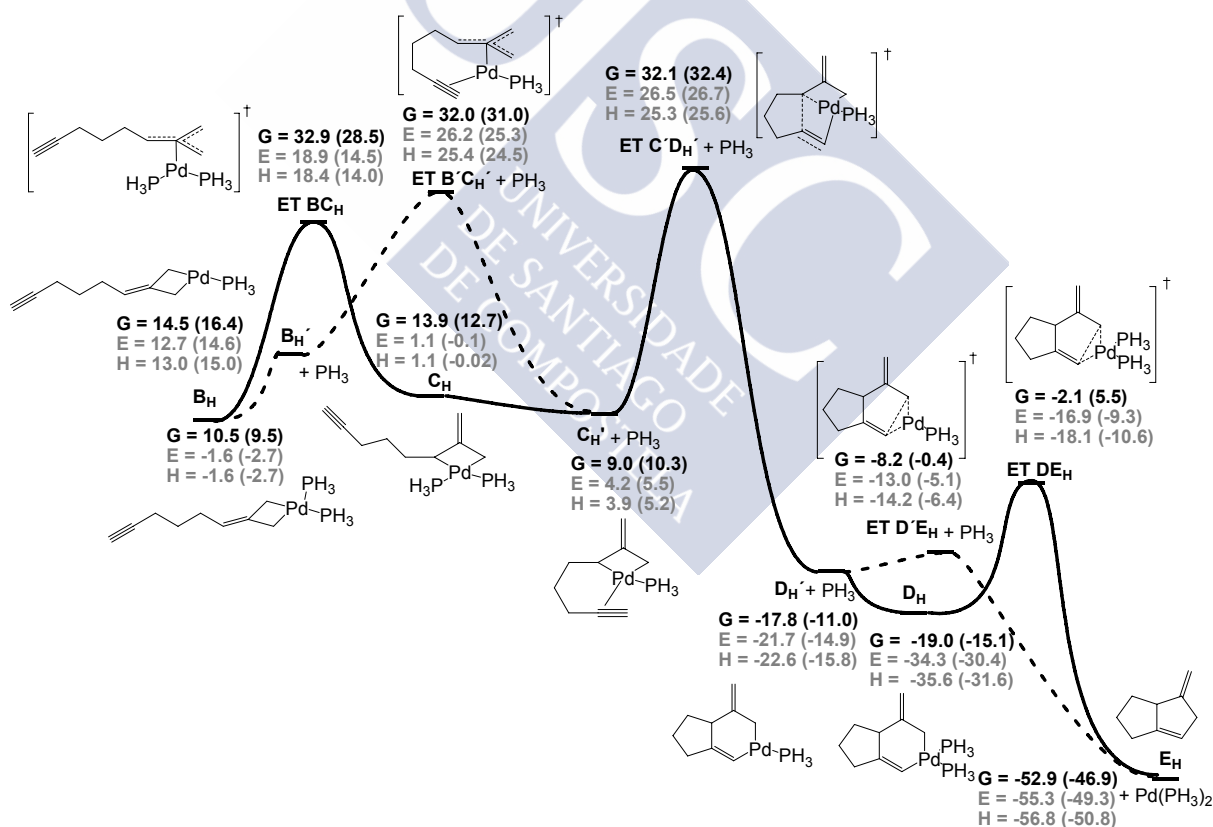


Figura 57: Coordenada de reacción para la **Ruta 4**, con el sistema que posee un alquino terminal, cuando el Pd se coordina con dos PH₃ (línea continua) o una sola PH₃ (línea discontinua). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema A_H + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

5.2.1.2. Ruta 5: Evolución metaloénica

Veamos ahora la otra posibilidad mecanística, la **Ruta 5** (esquema 94, pág 151). La primera etapa, común a la **Ruta 4**, consiste en una adición oxidante del $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$ en la posición distal del ciclopropano (figuras 52 y 53, pag 152-153) para dar lugar al intermedio **B_H**. A continuación, este intermedio, en lugar de experimentar una isomerización a través de un estado de transición tipo TMM, podría evolucionar a través de un mecanismo de tipo metaloénico, para conducir, en un único paso, al intermedio bicíclico **D_H** (figura 58). Una vez más, nos encontramos con dos posibilidades, que el Pd esté coordinado con una o con dos fosfinas. En el estado de transición de tipo metaloénico con dos PH_3 coordinadas al metal, **ET BD_H**, se está produciendo un cambio en la geometría del metal, pasando de una coordinación plano-cuadrada con las dos fosfinas, el C4 y el C6 a una coordinación tipo pirámide trigonal (con las dos PH_3 , el C4 y el C11). El alquino estaría débilmente coordinado al Pd, siendo la distancia del carbono terminal (el C11), al Pd de sólo 2.475 Å, mientras que la distancia del Pd al otro carbono del alquino (el C10), es considerablemente más larga, 3.291 Å. Es de destacar también que los carbonos C10 y C5 se aproximan hasta situarse a una distancia de 2.197 Å en el estado de transición, que terminará reduciéndose hasta formar un enlace entre ambos en el producto **D_H**, a 1.522 Å. En el estado de transición análogo con una sólo fosfina, **ET B'D_H'**, la coordinación del Pd pasa de ser plano cuadrada (con una vacante de coordinación, la PH_3 , el C4 y el C6) a pirámide triangular (también con una vacante de coordinación, la PH_3 , el C4 y el C11). De nuevo, el alquino está débilmente coordinado al Pd, esta vez un poco más cerca que en el caso de la coordinación con las dos PH_3 , siendo la distancia del carbono C11 al Pd de 2.323 Å. La distancia entre los carbonos C5 y C10 que formarán un enlace C-C en intermedio bicíclico **D_H'** es un poco más larga que en el caso del estado de transición análogo con las dos fosfinas, siendo ahora de 2.377 Å.

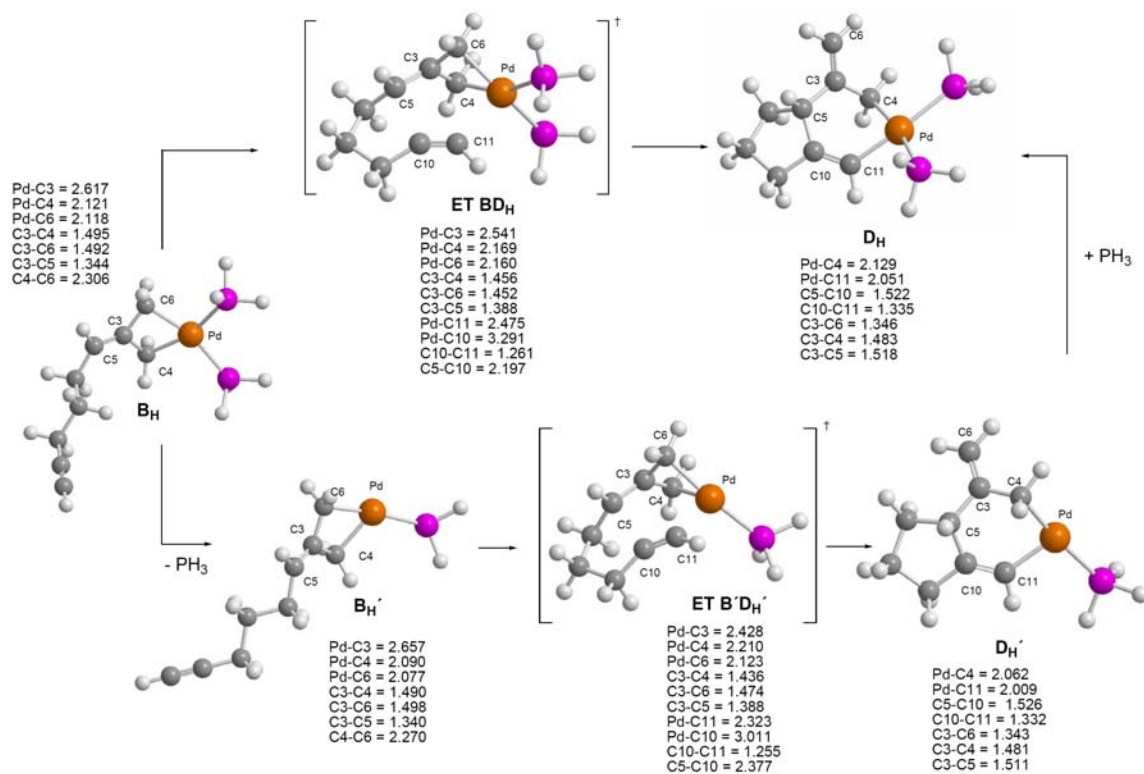


Figura 58: Intermedios encontrados para la evolución de **B_H** a través de un mecanismo metaloénico con una coordinación del Pd con dos PH₃ o solamente con una. Las distancias están dadas en Å.

Una vez formados los intermedios **D_H** y **D_H'**, la etapa siguiente sería común con la **Ruta 4**, es decir, una eliminación reductora que permitiría obtener el cicloaducto final, **E_H**, y cuyos intermedios son los mismos que se mostraron en la figura 56 (pág 155). Las energías electrónicas y las entalpías de estos intermedios (figura 59) muestran que el proceso es más favorable cuando se lleva a cabo con dos fosfinas coordinadas al metal (**ET BD_H**). Sin embargo, en términos de energía libre de Gibbs, se observa que ambos procesos presentan una barrera energética similar (40.4 y 39.5 kcal/mol, cálculos SP).

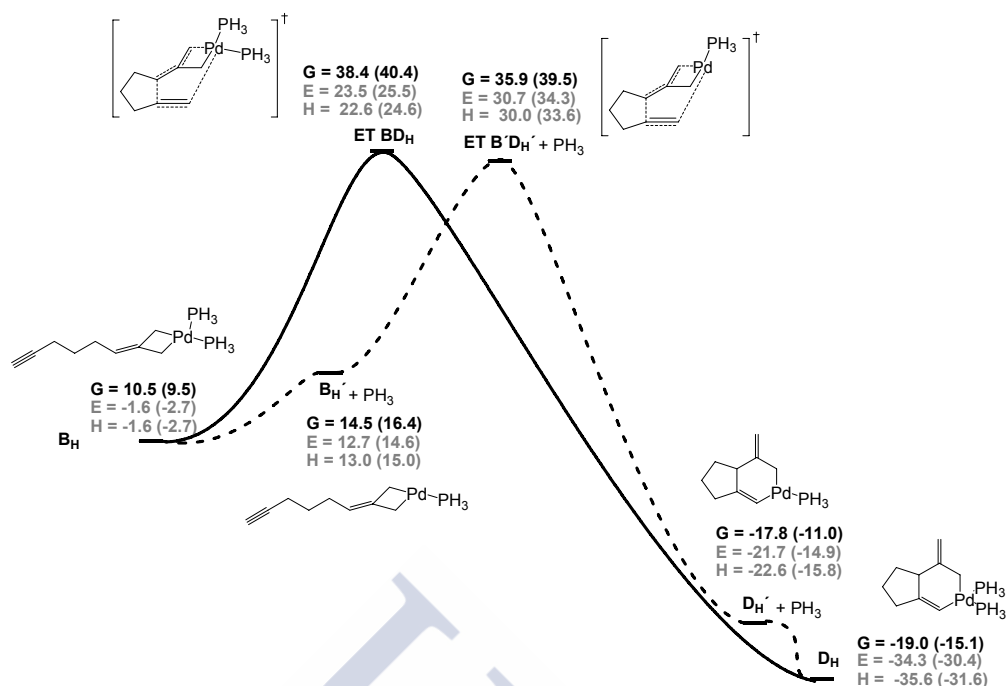


Figura 59: Coordenada de reacción para la **Ruta 5** con el sistema que posee un alquino terminal, cuando el Pd se coordina con dos PH₃ (línea continua) o con una PH₃ (línea discontinua). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_H** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

5.2.1.3. Comparación entre las rutas 4 y 5. Isomerización versus metaloen. Conclusiones

Para averiguar qué mecanismo es el más favorable para el sistema que posee un alquino terminal, comparamos las barreras energéticas encontradas para las etapas de la **Ruta 4** con las de la **Ruta 5**. Con el fin de simplificar los diagramas, y teniendo en cuenta que ambos mecanismos tienen en común la primera etapa de adición oxidante del Pd(PH₃)₂, para dar lugar al intermedio **B_H**, y la última, la eliminación reductora sobre el intermedio bicíclico **D_H** que origina el cicloaducto final, únicamente se mostrarán en los diagramas las etapas no comunes para ambas rutas.

Si suponemos que la reacción tiene lugar con dos PH₃ coordinadas al Pd, la comparación entre ambas rutas en términos de energía electrónica y entálpica (figura 60a) sugiere que el mecanismo metaloenico (**Ruta 5**) es el preferido (teniendo en cuenta los valores obtenidos con la base menos sofisticada). Sin embargo, los valores proporcionados por los cálculos Single Point, muestran que las diferencias entre las etapas limitantes de uno u otro mecanismo son muy pequeñas, aproximadamente 1 kcal/mol, lo que hace pensar que ambos pudiesen ser competitivos. Si consideramos la energía libre de Gibbs, los resultados son ligeramente diferentes (figura 60b). En este caso, el mecanismo más favorable,

es sin duda, la isomerización a través de un estado de transición de tipo TMM (**Ruta 4**). Es de destacar que los valores obtenidos con los cálculos SP aumentan todavía más la diferencia entre ambos mecanismos, disminuyendo los valores de energía encontrados para el estado de transición tipo TMM (**ET BC_H**) y aumentando los del estado de transición tipo metaloénico (**ET BD_H**).

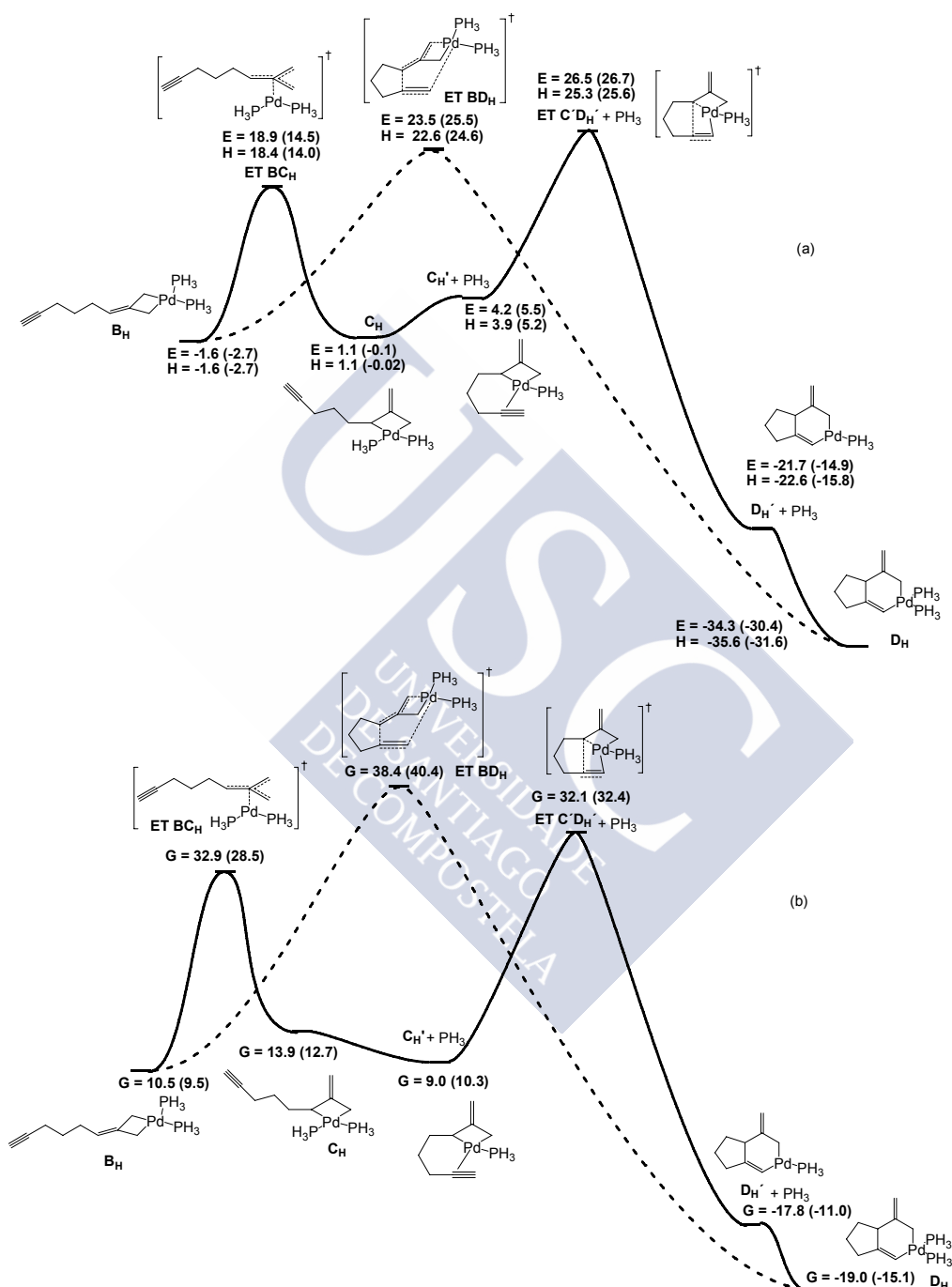


Figura 60: Coordenada de reacción para la **Ruta 4** (línea continua) y la **Ruta 5** (línea discontinua) con el sistema que posee un alquino terminal, cuando el Pd se coordina con dos PH₃, considerando la energía electrónica y la entalpía (a) o la energía libre de Gibbs (b). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_H** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Hay que mencionar que sería posible que en la etapa de la carbometalación (**ET B'C_H'**) se produjese la entrada de una segunda fosfina en la esfera de coordinación del Pd. Estos estados de transición son muy difíciles de encontrar desde el punto de vista computacional. La entrada de una segunda fosfina podría disminuir la energía del estado de transición encontrado si consideramos el factor electrónico, aunque al tratarse de un proceso asociativo, el factor entrópico sería desfavorable. Sin embargo, la mayor estabilidad del intermedio **D_H'** frente a **D_H'** sugiere que la entrada de una fosfina en el estado de transición de la carbometalación podría suponer una estabilización del mismo, lo que haría que la **Ruta 4** fuese todavía más favorable.

A pesar de que los datos obtenidos, tanto para la **Ruta 4** como para la **Ruta 5** indican que lo más favorable es que Pd se coordine con dos fosfinas, debemos tener en cuenta que las fosfinas reales empleadas son más grandes, por lo que, en algunos casos, la coordinación con solo una de ellas no podría descartarse. Es por ello por lo que también compararemos ambos mecanismos cuando una única fosfina se coordina con el metal (figura 61). En ese caso, de nuevo el mecanismo más favorable es el que transcurre a través de la **Ruta 4**, ya que considerando tanto la energía electrónica, como la entalpía, como la energía libre de Gibbs, el mecanismo metaloénico (**ET B'D'_H**) presenta una barrera energética superior.

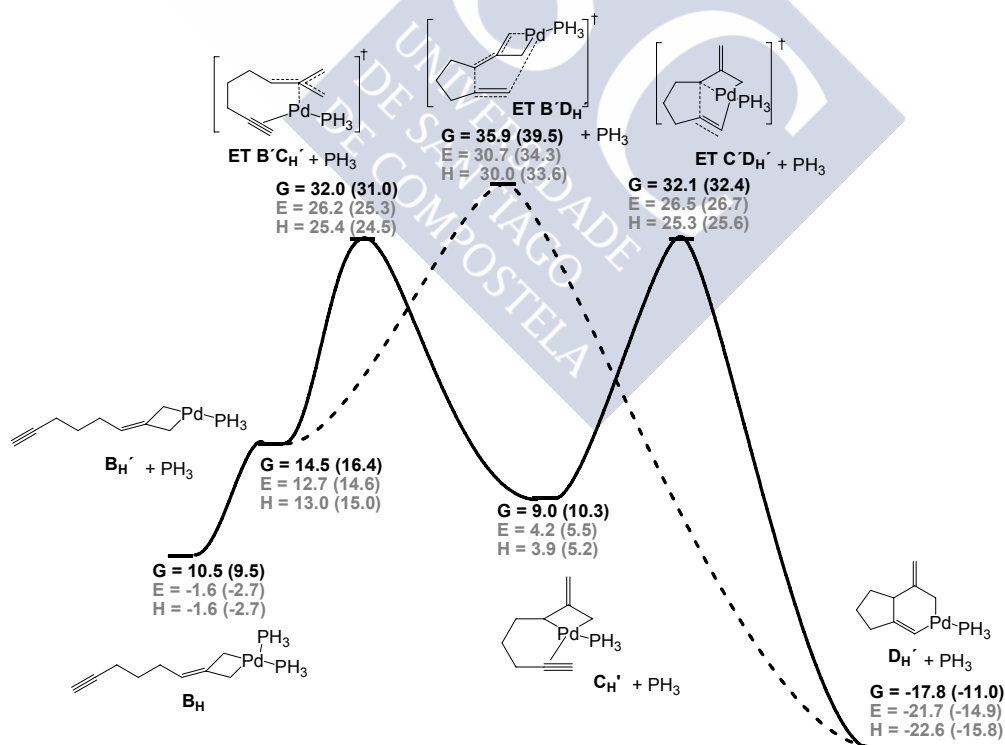


Figura 61: Comparación entre la **Ruta 4** (línea continua) y la **Ruta 5** (línea discontinua) para el sistema que posee un alquino terminal, cuando el Pd se coordina con una sola PH₃. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_H** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Conclusiones

Los resultados obtenidos sugieren que, tanto si el Pd se coordina con una como con dos fosfinas, el mecanismo más favorable para los sistemas que poseen un alquino terminal es el que tiene lugar mediante una isomerización a través de un estado de transición de tipo TMM (**Ruta 4**) para dar lugar a un intermedio análogo al propuesto por Lautens¹¹¹ para los derivados metilenciclopropánicos, **C_H**, que evolucionaría de forma similar a los mismos, a través de una carbometalación y posterior eliminación reductora, originando el cicloaducto final.

5.2.2. Sistemas que poseen un grupo TMS en el alquino

Con el fin de evaluar la influencia de los sustituyentes en el alquino, decidimos realizar un estudio similar al anterior, pero con un sistema que posee un grupo TMS en el triple enlace. Desde el punto de vista experimental, este tipo de compuestos reaccionan de forma similar a los que poseen un alquino terminal (Tabla 3, pág 135). Partiendo de que los mecanismos que transcurren a través de un paladaciclobutano, formado en la primera etapa, son más favorables que los que proceden a través de una coordinación simultánea del Pd con ambas unidades insaturadas, estudiamos en este caso únicamente las **Rutas 4 y 5** (esquema 94, pág 151), es decir el mecanismo de isomerización a través de un estado de transición tipo TMM y el mecanismo metaloénico. Al igual que hemos hecho en el caso del alquino terminal, analizaremos ambas rutas por separado, y a continuación haremos un estudio comparativo entre ambos mecanismos para ver cual es el más favorable con este tipo de sistemas.

De nuevo, la etapa inicial, común para ambas rutas, es la adición oxidante del complejo de Pd en la posición distal del ciclopropano, a través de un estado de transición, **ET AB_{TMS}**,¹³² similar al encontrado con el alquino terminal (*Mat. compl.*). Las energías de esta etapa también son muy parecidas a las encontradas cuando el alquino no posee sustituyentes, lo cual es lógico, si tenemos en cuenta que el triple enlace no participa en el proceso (figura 62).

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

¹³² El subíndice "TMS" significa que el alquino posee como sustituyente un grupo TMS; es decir, R = TMS.

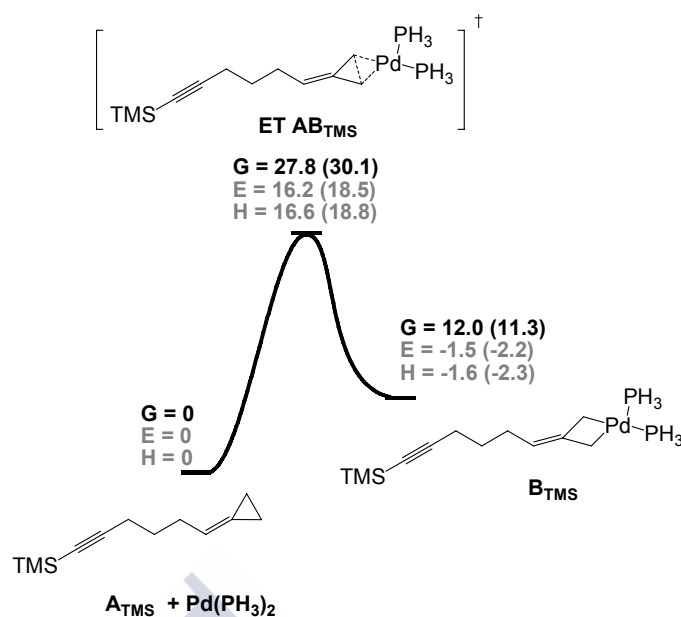


Figura 62: Coordenada de reacción para la adición oxidante del $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$ en la posición distal del ciclopropano con el sistema que presenta un grupo TMS en el alquino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_{\text{TMS}} + \text{PH}_3$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

5.2.2.1. Ruta 4: Isomerización via TMM

Cuando investigamos la **Ruta 4** no encontramos demasiadas diferencias con los intermedios hallados para el caso del alquino terminal (*Mat. compl.*). El análisis de sus energías (figura 63) muestra que todas las etapas presentan valores superiores a los encontrados cuando el alquino no está sustituido (figura 57, pág. 156), siendo más altos cuanto mayor es la proximidad del grupo TMS a los átomos que están participando en la transformación correspondiente. Así, mientras que apenas se observan diferencias entre las etapas de isomerización de los dos sistemas cuando el Pd está coordinado con dos fosfinas, la etapa de eliminación reductora presenta energías mucho mayores cuando el alquino posee un grupo TMS. Además, la energía liberada en la formación del producto final es menor en este caso, haciendo que la reacción sea menos exotérmica. La etapa de carbometalación ($\text{ET C'D}_{\text{TMS}}$) es la que presenta una mayor energía, por lo que, de nuevo, será la etapa limitante de la **Ruta 4**, con lo que la coordinación del Pd con una o con dos fosfinas podría tener lugar de forma simultánea en el resto de las etapas.

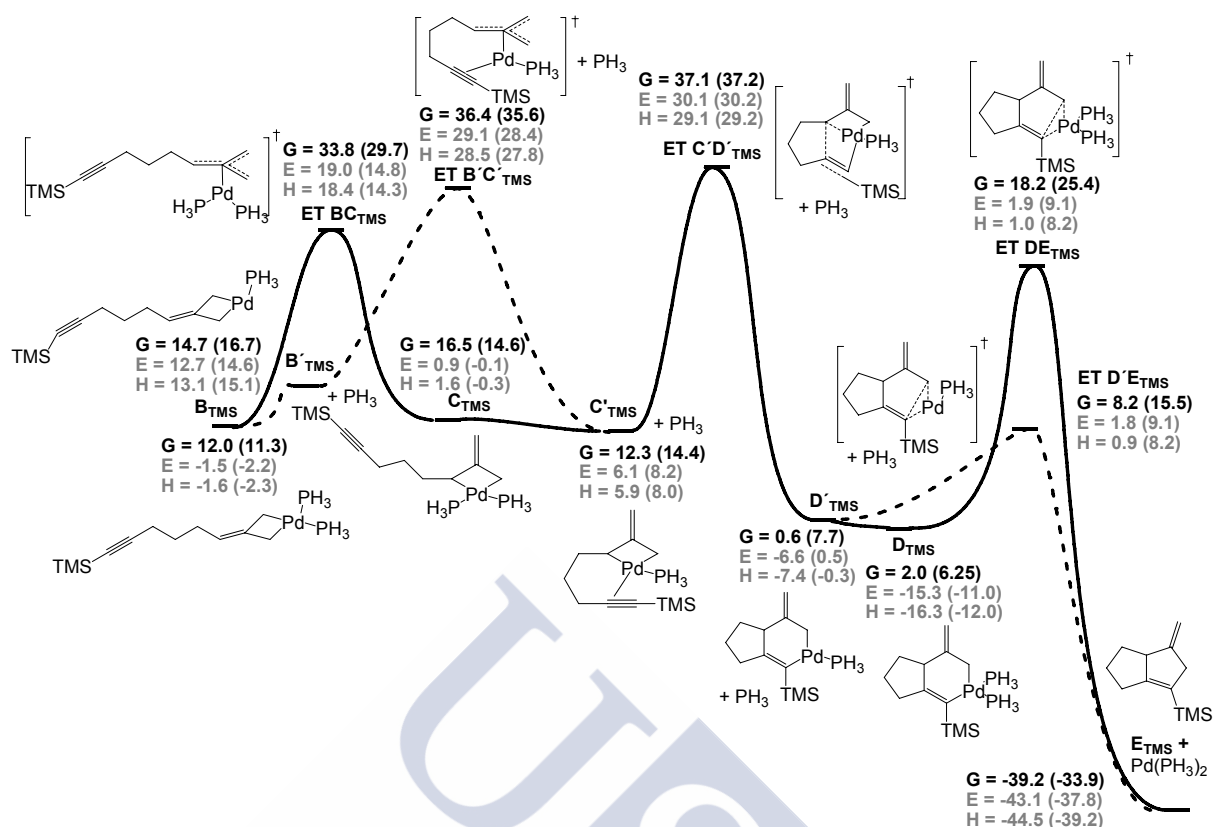


Figura 63: Coordenada de reacción para la **Ruta 4** con el sistema que posee un grupo TMS en el alquino, cuando el Pd se coordina con dos PH_3 (línea continua) o solamente con una (línea discontinua). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_{\text{TMS}} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

5.2.2.2. Ruta 5: Evolución metaloénica

En la **Ruta 5**, el paladaciclobutano B_{TMS} evolucionaría a través de un estado de transición de tipo metaloénico, para dar lugar, en un único paso, al biciclo D_{TMS} (esquema 94, pág 151). Los intermedios hallados para este mecanismo son similares a los encontrados para el sistema con el alquino terminal (*Mat. compl.*). Sus energías muestran una mayor preferencia del Pd a estar coordinado con dos fosfinas desde el punto de vista electrónico y entálpico; sin embargo, si tenemos en cuenta el factor entrópico incluido en la energía libre de Gibbs, la coordinación con una sólo fosfina se encuentra favorecida (figura 64). Si comparamos estas energías con las obtenidas para la **Ruta 5** cuando el alquino es terminal (figura 59, pág 159), se puede observar que las barreras energéticas aumentan al introducir el grupo TMS en el alquino, siendo mayor la diferencia entre ambos sistemas, en el caso de la coordinación del Pd con dos fosfinas.

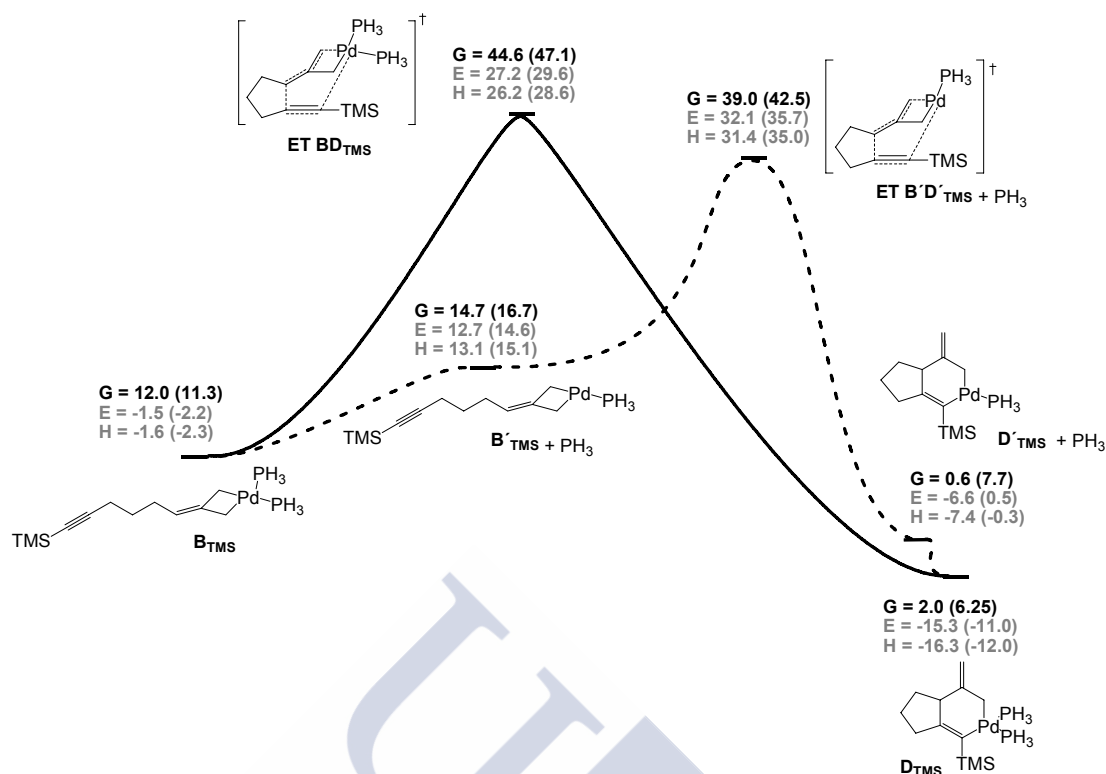


Figura 64: Coordenada de reacción para la **Ruta 5** con el sistema que posee un grupo TMS en el alquino, cuando el Pd se coordina con dos PH_3 (línea continua) o solamente con una (línea discontinua). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_{\text{TMS}} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

5.2.2.3. Comparación entre las Rutas 4 y 5. Isomerización versus metaloenio. Conclusiones

La comparación entre ambas rutas cuando el Pd se coordina con dos PH_3 , muestra que las energías electrónicas y las entalpías son menores en el caso del mecanismo metaloenio (**Ruta 5**), cuando consideramos los valores obtenidos con la base menos sofisticada (figura 65a). Sin embargo, los datos obtenidos a partir de los cálculos Single Point reducen considerablemente la diferencia de energía entre ambos mecanismos, haciendo que las etapas limitantes de ambos presenten barreras similares. Cuando consideramos la energía libre de Gibbs (figura 65b), las **Rutas 4 y 5** ya no presentan barreras energéticas similares para las etapas limitantes, sino que el mecanismo más favorable es, sin duda, el que implica una isomerización a través de un estado de transición tipo TMM para conducir al mismo intermedio que obtendríamos partiendo de los derivados metilenciclopropanicos utilizados por Lautens¹¹¹ (**Ruta 4**).

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

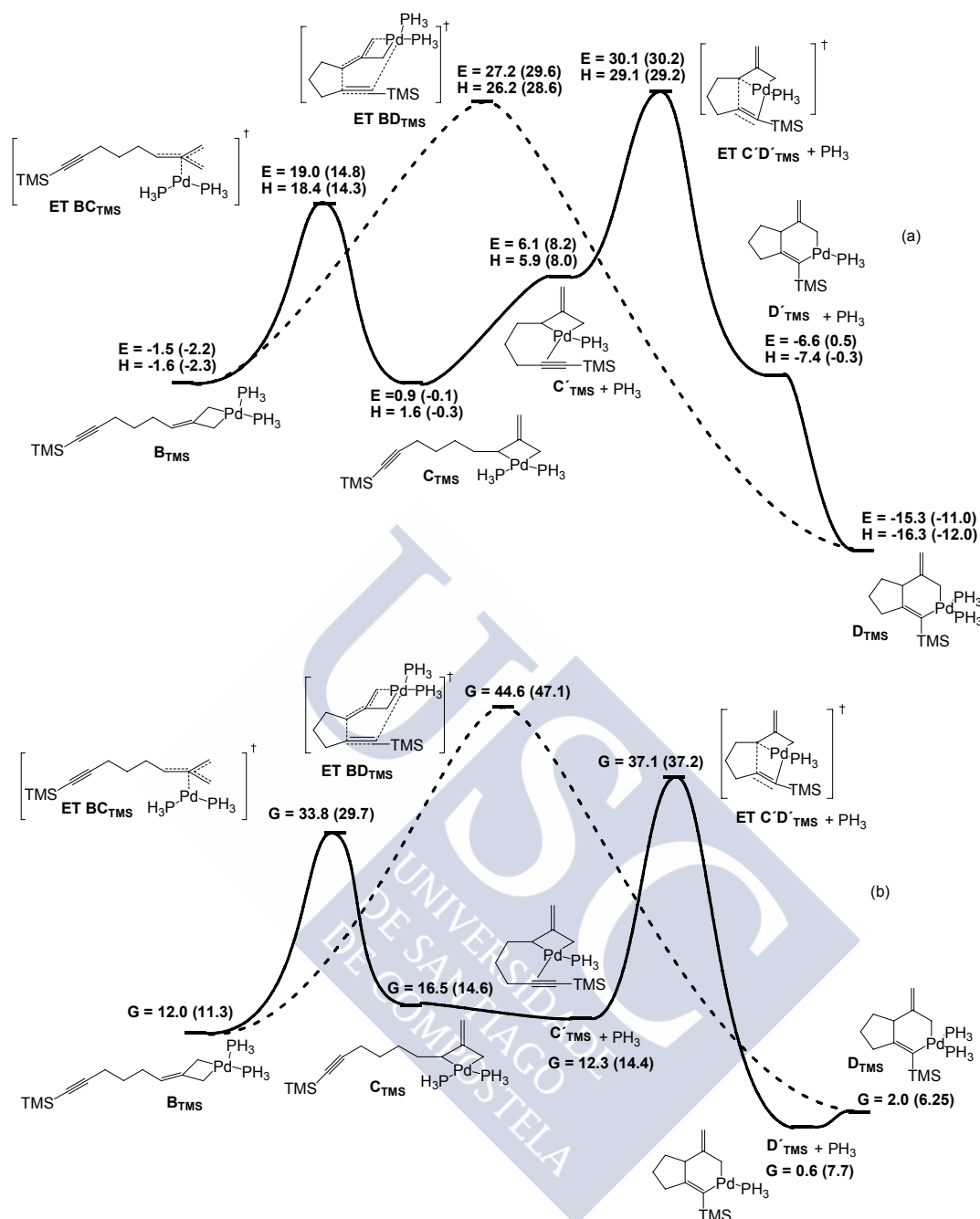


Figura 65: Comparación entre la **Ruta 4** (línea continua) y la **Ruta 5** (línea discontinua) para el sistema que posee un grupo TMS en el alquino, cuando el Pd se coordina con dos PH_3 , teniendo en cuenta la energía electrónica y la entalpía (a) y la energía libre de Gibbs (b). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_{\text{TMS}} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Cabe la posibilidad de que en el sistema real, con ligandos más voluminosos, el Pd sólo pueda estar coordinado con uno de ellos. Si comparamos las energías de las **Rutas 4** y **5** cuando el Pd se coordina únicamente con una fosfina (figura 66), se observa que, de nuevo, el mecanismo más favorecido es la **Ruta 4**. Una vez más,

los valores de las energías obtenidos a partir de los cálculos Single Point aumentan todavía más la diferencia energética entre ambos mecanismos, favoreciendo en mayor medida la **Ruta 4**.

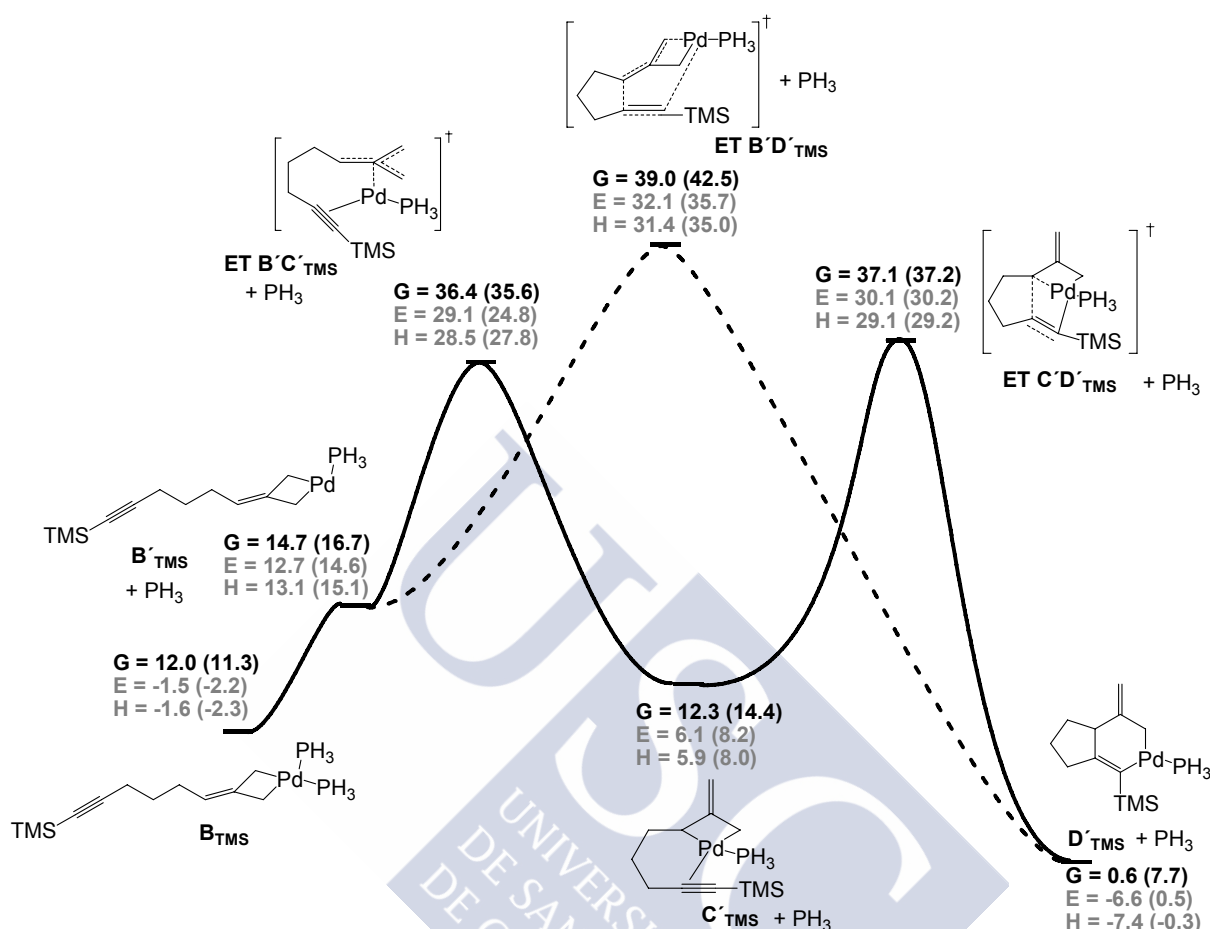


Figura 66: Comparación entre la **Ruta 4** (línea continua) y **Ruta 5** (línea discontinua) para el sistema que posee un grupo TMS en el alquino, cuando el Pd se coordina con una sola PH_3 . Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_{\text{TMS}} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Conclusiones

Estos resultados sugieren que, tanto si el Pd está coordinado con una o con dos fosfinas, la presencia de un grupo TMS en el alquino no afecta al mecanismo por el que transcurriría la reacción, ya que el más favorable sigue siendo el que implica la isomerización del paladaciclobutano B_{TMS} a un intermedio común al que se obtendría a partir de los derivados metilenciclopropánicos estudiados por Lautens¹¹¹, C_{TMS} , seguido de una evolución al cicloaducto final a través de una carbometalación y posterior eliminación reductora (**Ruta 4**).

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

5.2.3. Sistemas que poseen un grupo éster en el alquino

Tras el estudio de los sistemas alquilidénicos que poseen un alquino terminal, y un grupo TMS en el alquino, con los que la cicloadición [3+2] tiene lugar experimentalmente, decidimos abordar el estudio de los compuestos que poseen un grupo atrayente de electrones en el alquino, con el fin de intentar explicar por qué en ese caso la reacción no se producía. Así pues, analizamos las **Rutas 4 y 5** (esquema 94, pág 151) para un sistema que posee un éster metílico en la posición terminal del alquino. De nuevo, la etapa común para ambas rutas es la adición oxidante del complejo de Pd, a través del estado de transición **ET AB_Z**,¹²⁸ lo que da lugar al intermedio **B_Z**. Los intermedios encontrados para esta etapa son muy parecidos a los hallados con los sistemas anteriores, lo cual es lógico dado que el triple enlace no participa en la transformación (*Mat. compl.*). Sus energías, como era de esperar, también son similares a las que presentan los otros sistemas estudiados (figura 67).

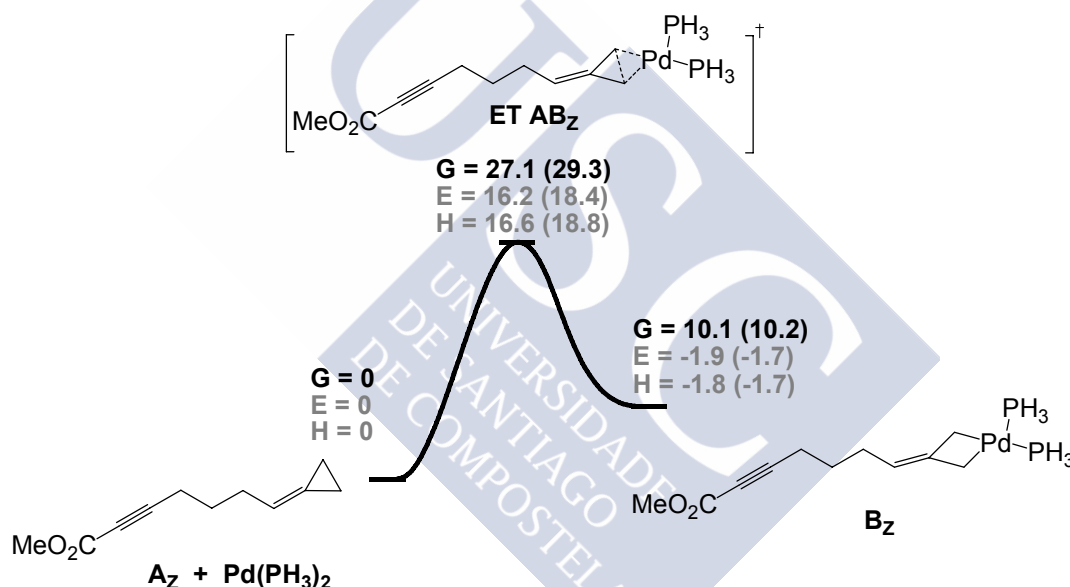


Figura 67: Coordenada de reacción para la adición oxidante del $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$ para conducir al intermedio **B_Z** en sistemas que presentan un grupo éster en el alquino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_Z** + PH_3 . Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

5.2.3.1. Ruta 4: Isomerización via TMM

Los intermedios encontrados para la **Ruta 4** cuando un grupo éster está presente en el alquino no muestran diferencias significativas respecto a cuando el alquino es terminal o posee un grupo TMS (*Mat. compl.*).¹³³ Cuando comparamos

¹²⁸ El subíndice "Z" significa que el alquino presenta un grupo éster en su posición terminal; es decir, $\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$.

¹³³ Una de las diferencias más significativas en sus geometrías es la coordinación del Pd con el oxígeno del éster en el intermedio **B_Z'**, como podrá verse más adelante, en la figura 69.

las energías de estos intermedios (figura 68) se observan algunas diferencias con respecto a los resultados obtenidos con los otros sistemas. Mientras que para aquéllos la etapa limitante de esta ruta siempre era la carbometalación (**ET C'D'z**), en este caso, dicha etapa tiene una energía libre de Gibbs similar a la de la isomerización cuando el Pd está coordinado a dos fosfinas (**ET BC_z**, teniendo en cuenta los datos obtenidos a partir de los cálculos SP) e incluso del mismo orden que la etapa inicial, de adición oxidante del Pd(PH₃)₂ en la posición distal del ciclopropano [**ET AB_z**, ΔG=27.1 (29.3) kcal/mol, figura 67, pág. 168]. Cuando el alquino sustituye a una de las PH₃, la carbometalación deja de ser la etapa con mayor barrera energética, pasando a ser la etapa limitante la isomerización a través del estado de transición **ET B'C'z**. Si comparamos las energías de las etapas encontradas para este sistema con las halladas para los sistemas anteriores podemos observar que la carbometalación (**ET C'D'z**) en este caso presenta los valores más bajos encontrados para los tres sistemas, mientras que la isomerización a través del estado de transición tipo Pd-TMM (**ET B'C'z**) en donde el alquino está coordinado al metal, presenta una barrera energética intermedia, mayor que la encontrada para el sistema que posee el alquino terminal, pero menor que la que obtenida con un grupo TMS en el alquino. Como es lógico, en el estado de transición de isomerización en donde las dos fosfinas están coordinadas al Pd (**ET BC_z**) apenas se observan diferencias entre los tres sistemas, debido a que el triple enlace no interviene en la transformación.

Estos resultados sugieren que si los compuestos que poseen un grupo éster en la posición terminal del alquino reaccionaran a través de este mecanismo, experimentalmente debería obtenerse el cicloaducto esperado, **E_z**, ya que las barreras energéticas en este caso son incluso más bajas que las encontradas para los sistemas que presentan un alquino terminal o un grupo TMS en el triple enlace. Sin embargo, experimentalmente la reacción no conduce al cicloaducto deseado, sino a otro compuesto diferente (pág. 134-135), por tanto, este mecanismo no explicaría el comportamiento que se observa con este tipo de compuestos.

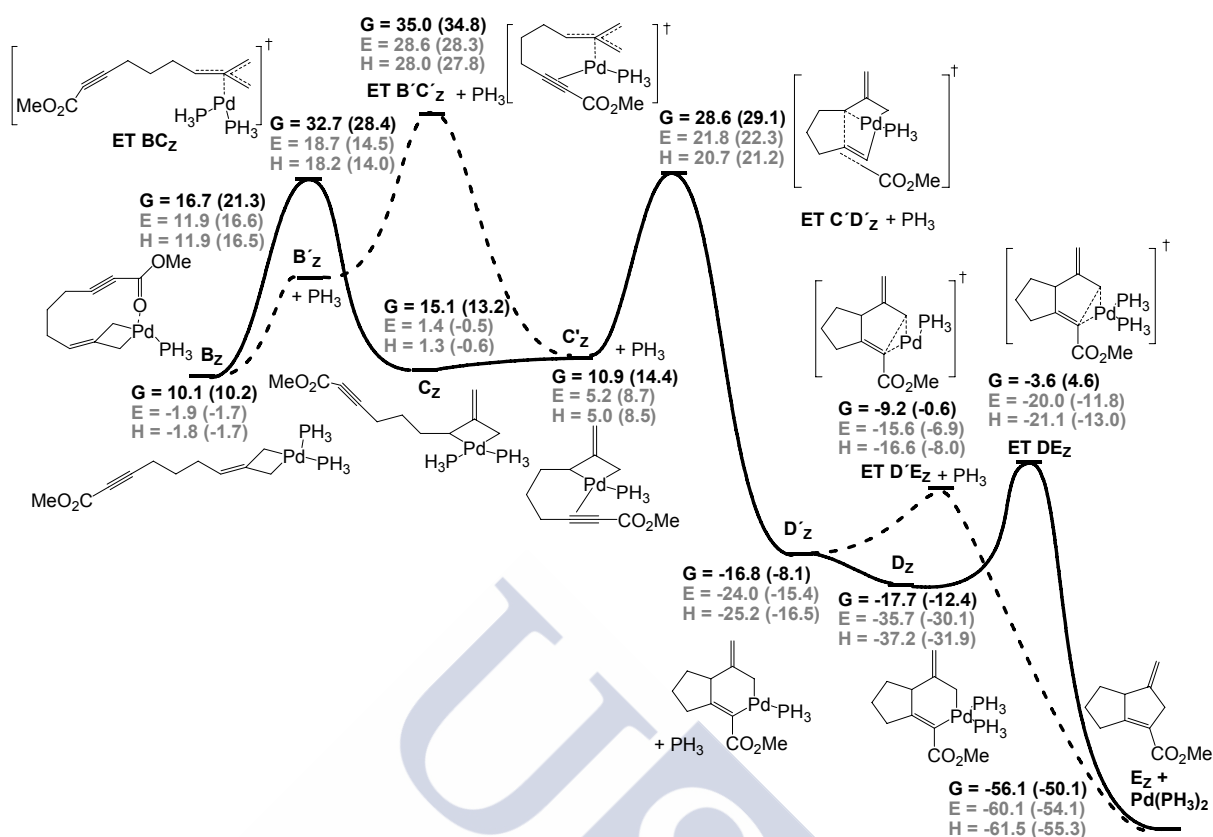


Figura 68: Coordenada de reacción para la **Ruta 4** cuando el Pd se coordina con dos PH_3 (línea continua) o solo con una (línea discontinua) con el sistema que posee un grupo éster en el alquino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\mathbf{A}_Z + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

5.2.3.2. Ruta 5: Evolución metaloénica

Los intermedios involucrados en la **Ruta 5** están representados en la figura 69. El paladaciclo \mathbf{B}_Z conduce directamente al biciclo \mathbf{D}_Z o \mathbf{D}'_Z a través de un estado de transición de tipo metaloénico, $\mathbf{ET BD}_Z$ y $\mathbf{ET B'D}'_Z$, respectivamente. En dichos estados de transición se puede apreciar una coordinación del Pd con el grupo carbonilo del éster, más fuerte en el caso de que el Pd se coordine con una sola fosfina (distancia Pd-O en el $\mathbf{ET BD}_Z$ y $\mathbf{ET B'D}'_Z$: 3.761 y 3.402 Å, respectivamente). La coordinación del metal con el oxígeno del carbonilo también puede apreciarse en el intermedio \mathbf{B}'_Z , pasando a ocupar la vacante de coordinación dejada por la fosfina disociada.

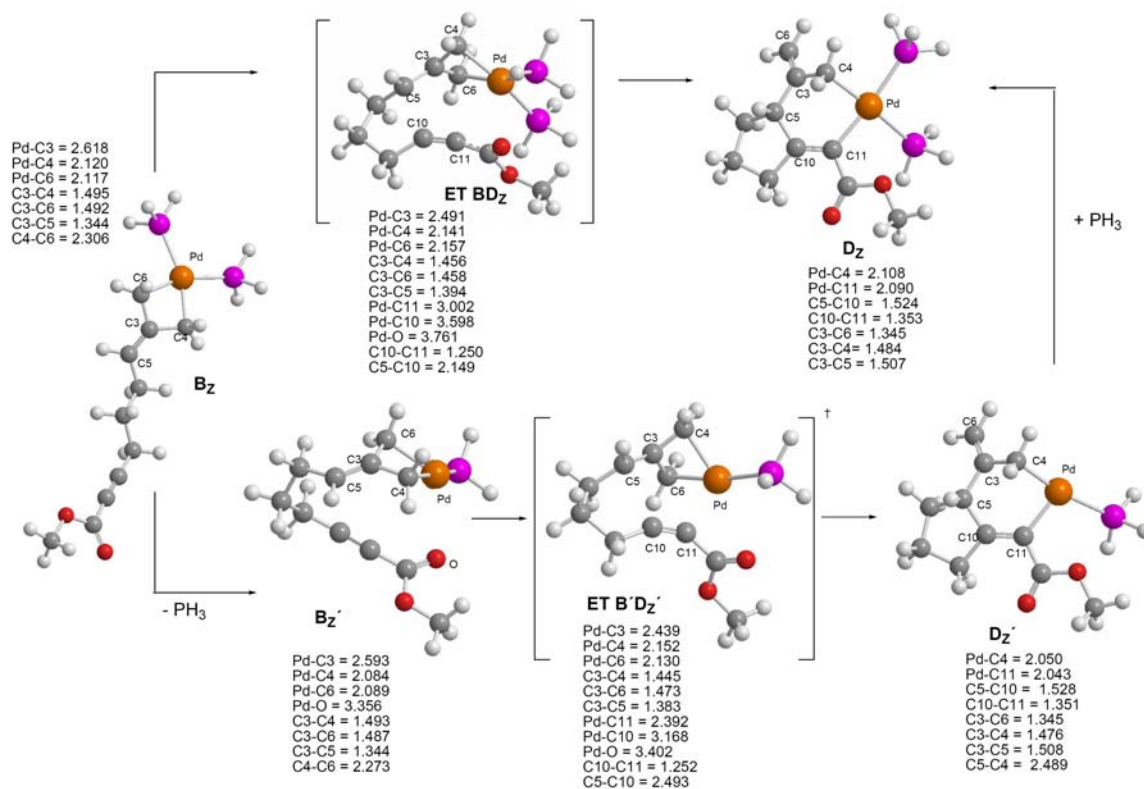


Figura 69: Intermedios encontrados para la evolución de **B_z** a través de un mecanismo de tipo metaloénico, con el sistema que posee un éster en el alquino, para dar lugar al intermedio bicíclico de tipo **D_z**. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de estos intermedios (figura 70) muestran que la coordinación del Pd con dos ligandos fosfina es más favorable, tanto desde el punto de vista cinético como termodinámico. Este mecanismo tampoco explicaría por qué los derivados alquilidenciclopropánicos que poseen un grupo éster en el alquino no conducen, experimentalmente, al cicloaducto deseado.

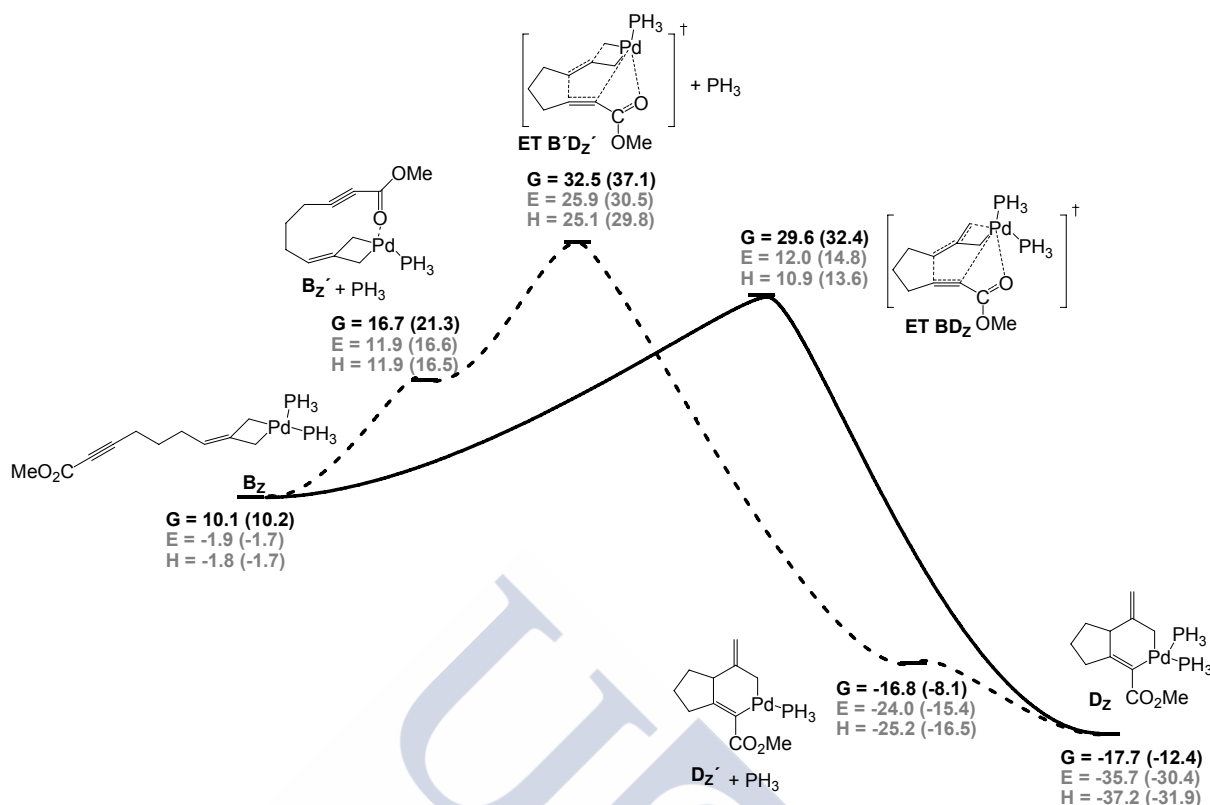
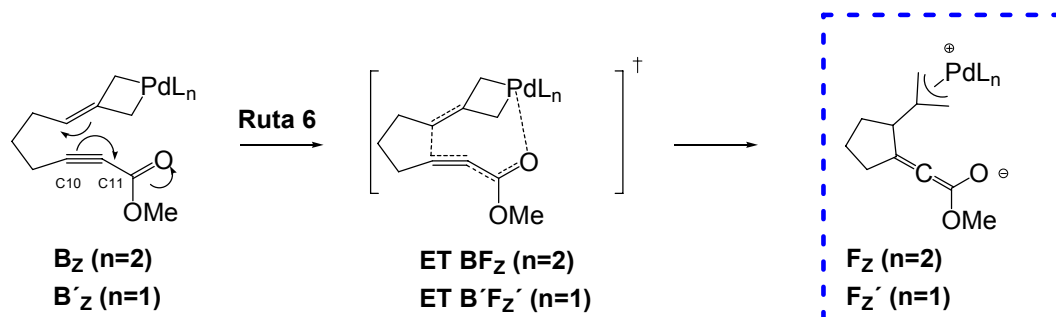


Figura 70: Coordenada de reacción para la **Ruta 5** en donde el Pd está coordinado con dos PH_3 (línea continua) o solamente con una (línea discontinua) con el sistema que posee un grupo éster en el alquino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_Z + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

5.2.3.3. Ruta 6: Ciclación tipo Michael

Durante la búsqueda de un mecanismo de tipo metaloénico (**Ruta 5**) nos encontramos con otro tipo de transformación. En lugar de producirse un ataque del Pd sobre el carbono C11, que conduciría al biciclo D_Z o D'_Z , la presencia del grupo carbonilo hace que sea posible una ciclación de tipo Michael (esquema 95), para dar lugar a un intermedio de tipo zwitteriónico, F_Z o F'_Z , dependiendo de la coordinación del Pd con dos o una fosfina, respectivamente (**Ruta 6**).



Esquema 95

Los intermedios encontrados (figura 71) muestran que en el **ET BF_z** existe una ligera coordinación del oxígeno del carbonilo con el metal (distancia Pd-O: 3.220 Å), haciéndose más fuerte en el estado de transición análogo con una sola fosfina, **ET B'F_z'** (distancia Pd-O: 2.286 Å), lo que indica que el oxígeno del carbonilo pasa a ocupar la posición vacante en la esfera de coordinación del metal. En el intermedio zwiteriónico que se forma también puede observarse dicha coordinación, siendo las distancias Pd-O de 2.994 y 2.160 Å, en **F_z** y **F_z'**, respectivamente. De nuevo, el oxígeno ocupa la posición vacante en la esfera de coordinación del metal, cuando éste está coordinado con un único ligando. Esta coordinación Pd-O estabiliza las estructuras de los intermedios respecto a las encontradas cuando el metal no está coordinado al grupo carbonilo.

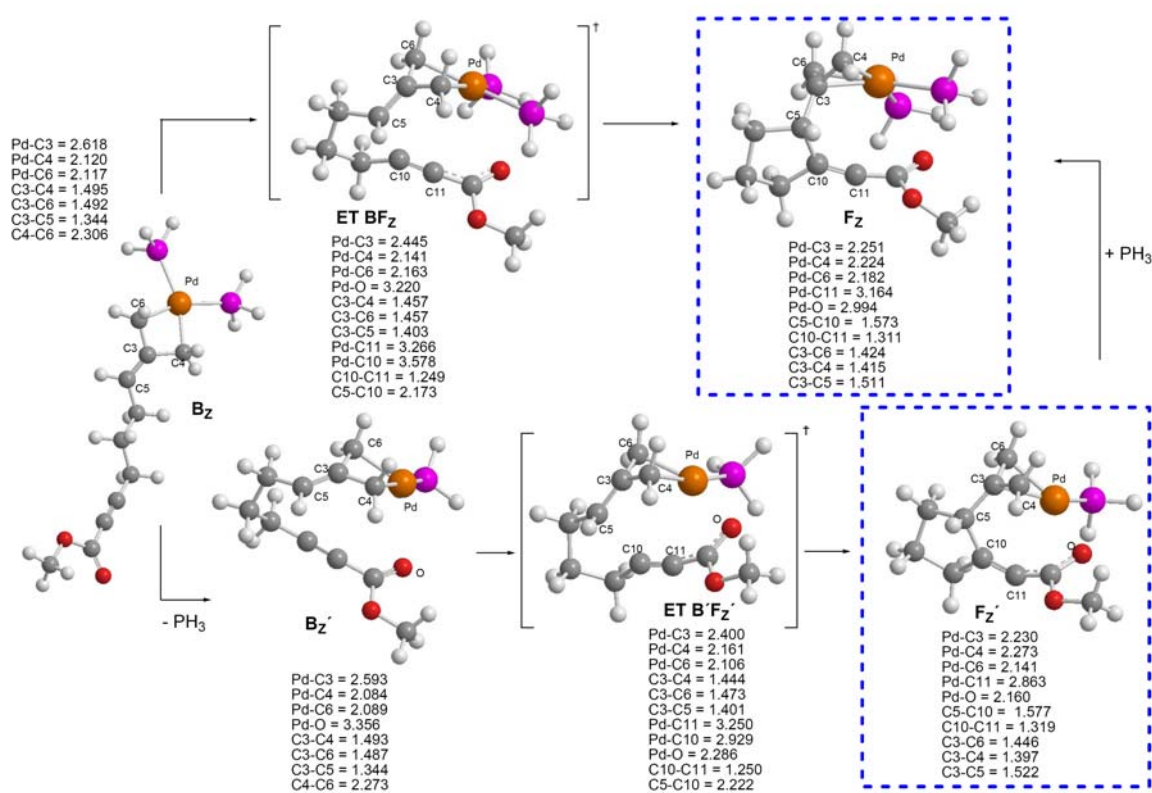
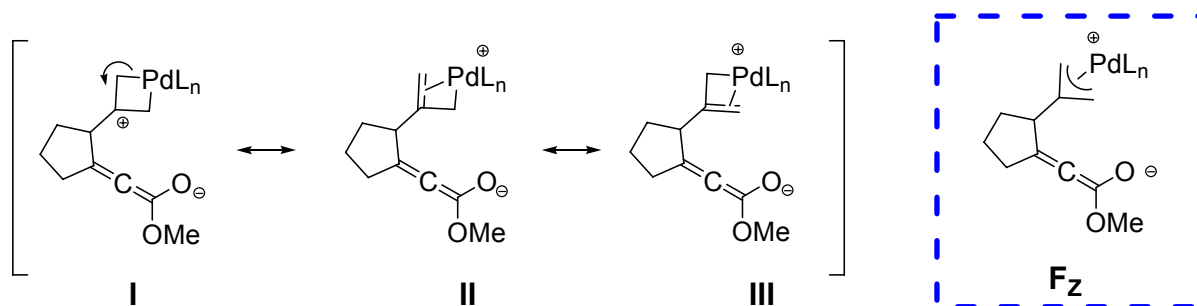


Figura 71: Intermedios encontrados para la evolución de **B_z** hacia los zwiteriones, **F_z** o **F_z'**, con el Pd coordinado con dos PH₃ o solamente con una, para el sistema que posee un éster en el alquino. Las distancias están dadas en Å.

El intermedio zwiteriónico que se obtiene es, en realidad, un π -alilo de Pd, con un aleno (esquema 96). Su estructura es diferente a la de un paladaciclobutano. El carbono central, C3, se encuentra más cerca del metal (la distancia Pd-C3 en el metalacilo **B_z** es 2.618 Å, mientras que en los intermedios zwiteriónicos **F_z** y **F_z'**, es de 2.251 y 2.230 Å, respectivamente). Las estructuras resonantes de este intermedio que más intervienen son la II y la III. La carga negativa del oxígeno se aproxima al Pd, que formalmente queda cargado positivamente, y así se estabiliza. Hay que

recordar que estamos trabajando en fase gas, en donde las cargas desnudas buscan interactuar.



Esquema 96

La energía electrónica y entálpica de estos intermedios (figura 72) muestra que la coordinación del Pd con dos PH_3 está claramente favorecida, presentando, además, unas barreras energéticas muy bajas para la formación del intermedio zwitteriónico, $\mathbf{F_z}$. Si nos fijamos en la energía libre de Gibbs, en cambio, podemos observar que las energías que se obtienen con los cálculos SP son comparables para ambos mecanismos, siendo, además, del mismo orden que la de la etapa de adición oxidante del $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$ en el ciclopropano (figura 67, pág 168).

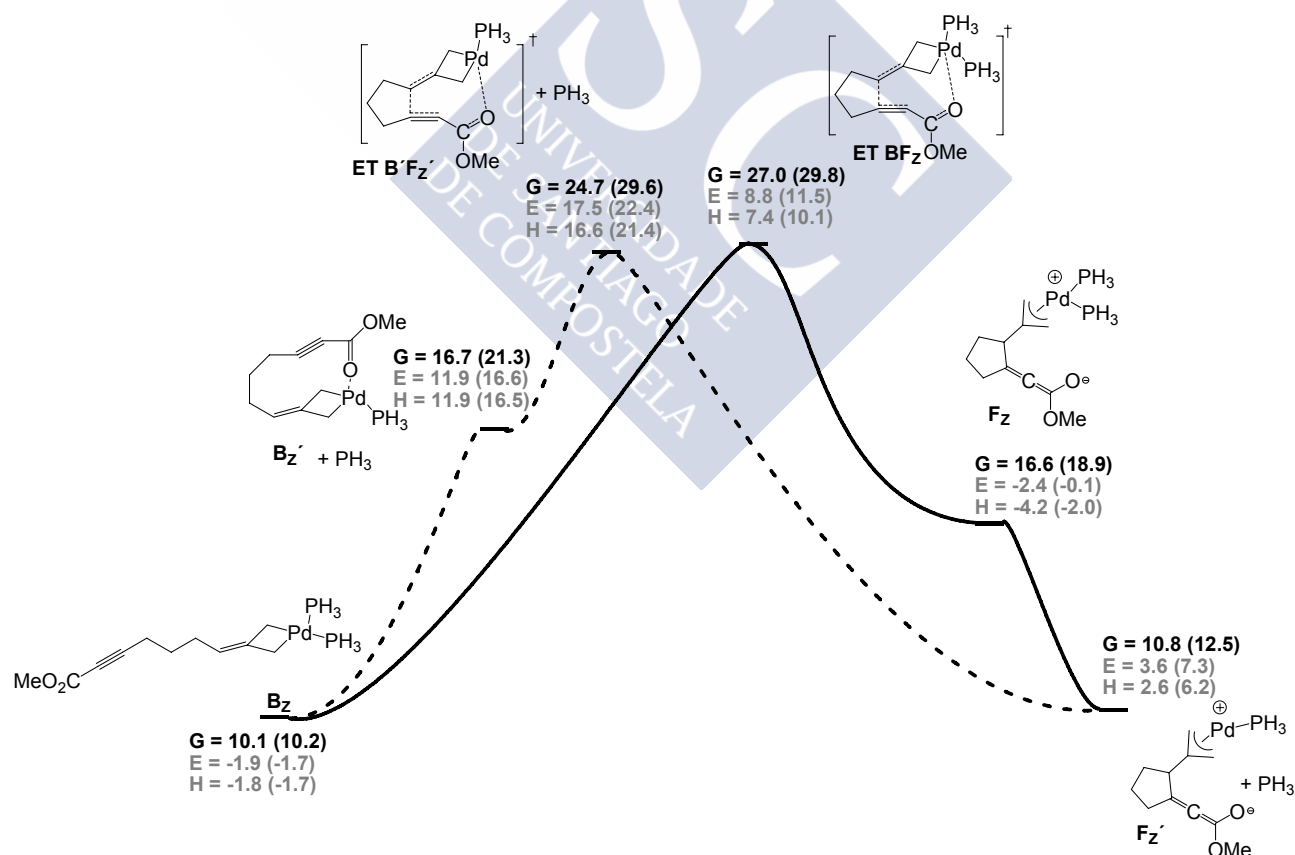


Figura 72: Coordenada de reacción para la **Ruta 6**, con el sistema que posee un grupo éster en el alquino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\mathbf{A_z} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

5.2.3.4. Comparación entre las Rutas 5 y 6. Metaloenio versus ciclación tipo Michael

Si comparamos el estado de transición de la ciclación de tipo Michael, que conduce al intermedio zwitteriónico (**ET BF_z**) con el estado de transición de tipo metaloenio que conduce al intermedio bicíclico **D_z** (**ET BD_z**), podemos observar que la distancia del Pd al carbono C11 es más larga en el caso del **ET BF_z** (3.266 Å en el **ET BF_z** y 3.002 Å en el **ET BD_z**), siendo el estado de transición que presenta una menor distancia Pd-C11 el que conduce al sistema bicíclico **D_z** (figura 73). Esta diferencia es aun mayor si consideramos la coordinación del Pd con un solo ligando. De nuevo puede observarse como en el estado de transición que conduce al intermedio zwitteriónico (**ET B'F_z'**) la distancia Pd-C11 es de 3.250 Å, mientras que en el que conduce al intermedio bicíclico **D_z** (**ET B'D_z'**), esta distancia es de sólo 2.392 Å. Si comparamos estos dos estados de transición podemos ver también que la distancia del Pd al otro carbono del alquino, el C10, también varía considerablemente, siendo de 2.929 Å en el estado de transición **ET B'F_z'** y 3.168 Å en el **ET B'D_z'**. Otra diferencia entre ambas estructuras es la distancia entre los carbonos C5-C10, que formarán el primer ciclo de cinco miembros; esta distancia es de 2.222 Å en el estado de transición **ET B'F_z'**, mientras que en el estado de transición que conduce al intermedio bicíclico **D_z** es considerablemente mayor, 2.493 Å.

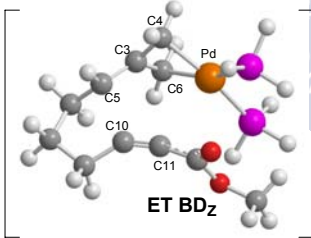
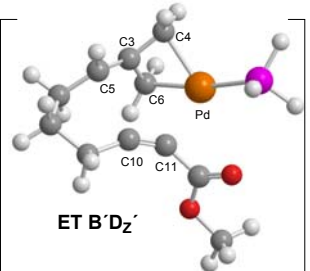
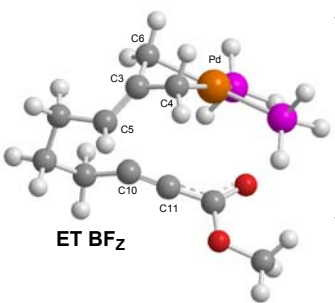
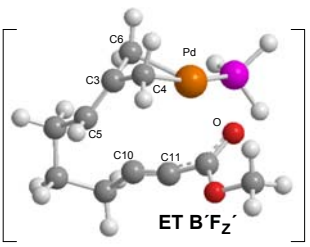
	2 PH ₃	1 PH ₃
Ruta 5 (tipo metaloenio)	 <p>ET BD_z</p> <p>Pd-C3 = 2.491 Pd-C4 = 2.141 Pd-C6 = 2.157 C3-C4 = 1.456 C3-C6 = 1.458 C3-C5 = 1.394 Pd-C11 = 3.002 Pd-C10 = 3.598 Pd-O = 3.761 C10-C11 = 1.250 C5-C10 = 2.149</p>	 <p>ET B'D_z'</p> <p>Pd-C3 = 2.439 Pd-C4 = 2.152 Pd-C6 = 2.130 C3-C4 = 1.445 C3-C6 = 1.473 C3-C5 = 1.383 Pd-C11 = 2.392 Pd-C10 = 3.168 Pd-O = 3.402 C10-C11 = 1.252 C5-C10 = 2.493</p>
Ruta 6 (tipo Michael)	 <p>ET BF_z</p> <p>Pd-C3 = 2.445 Pd-C4 = 2.141 Pd-C6 = 2.163 Pd-O = 3.220 C3-C4 = 1.457 C3-C6 = 1.457 C3-C5 = 1.403 Pd-C11 = 3.266 Pd-C10 = 3.578 C10-C11 = 1.249 C5-C10 = 2.173</p>	 <p>ET B'F_z'</p> <p>Pd-C3 = 2.400 Pd-C4 = 2.161 Pd-C6 = 2.106 C3-C4 = 1.444 C3-C6 = 1.473 C3-C5 = 1.401 Pd-C11 = 3.250 Pd-C10 = 2.929 Pd-O = 2.286 C10-C11 = 1.250 C5-C10 = 2.222</p>

Figura 73: Comparación entre los estados de transición de tipo metaloenio (**Ruta 5**) y de ciclación tipo Michael (**Ruta 6**). Las distancias están dadas en Å.

La comparación entre las energías de las **Rutas 5 y 6**, teniendo en cuenta una coordinación del Pd con dos fosfinas (figura 74) muestra que el mecanismo metaloénico que conduce al intermedio bicíclico **D_Z** (**ET BD_Z**) presenta una barrera energética superior a la de la ciclación tipo Michael (**ET BF_Z**), que conduce al intermedio zwitteriónico, por lo que la obtención del intermedio **F_Z** resultaría menos costosa, y por lo tanto, más favorable.

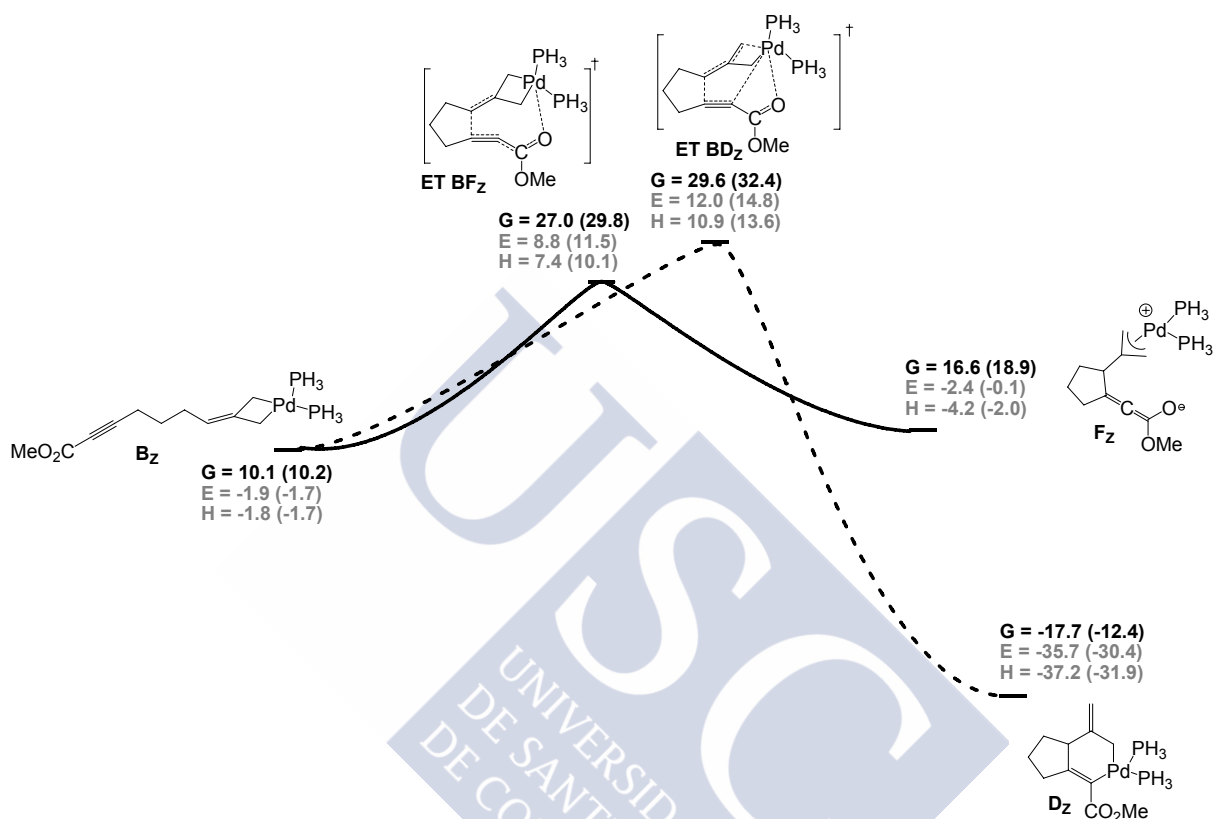


Figura 74: Coordenada de reacción para la evolución del intermedio **B_Z** a través del mecanismo metaloénico (**Ruta 5**, línea discontinua) y la ciclación tipo Michael (**Ruta 6**, línea continua) para el sistema que posee un éster en el alquino, cuando el Pd se coordina con dos PH₃. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_Z** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Si consideramos que en el sistema real el Pd pudiese coordinarse a una única fosfina, las diferencias energéticas entre uno y otro mecanismo son incluso mayores que cuando el metal se coordina a dos ligandos (figura 75). En este caso, el mecanismo metaloénico (**Ruta 5**) presenta una barrera energética considerablemente superior a la de la ciclación tipo Michael (**Ruta 6**) que conduce al intermedio zwitteriónico, por lo que, de nuevo, lo más favorable será la obtención de este tipo de intermedios, **F_Z**.

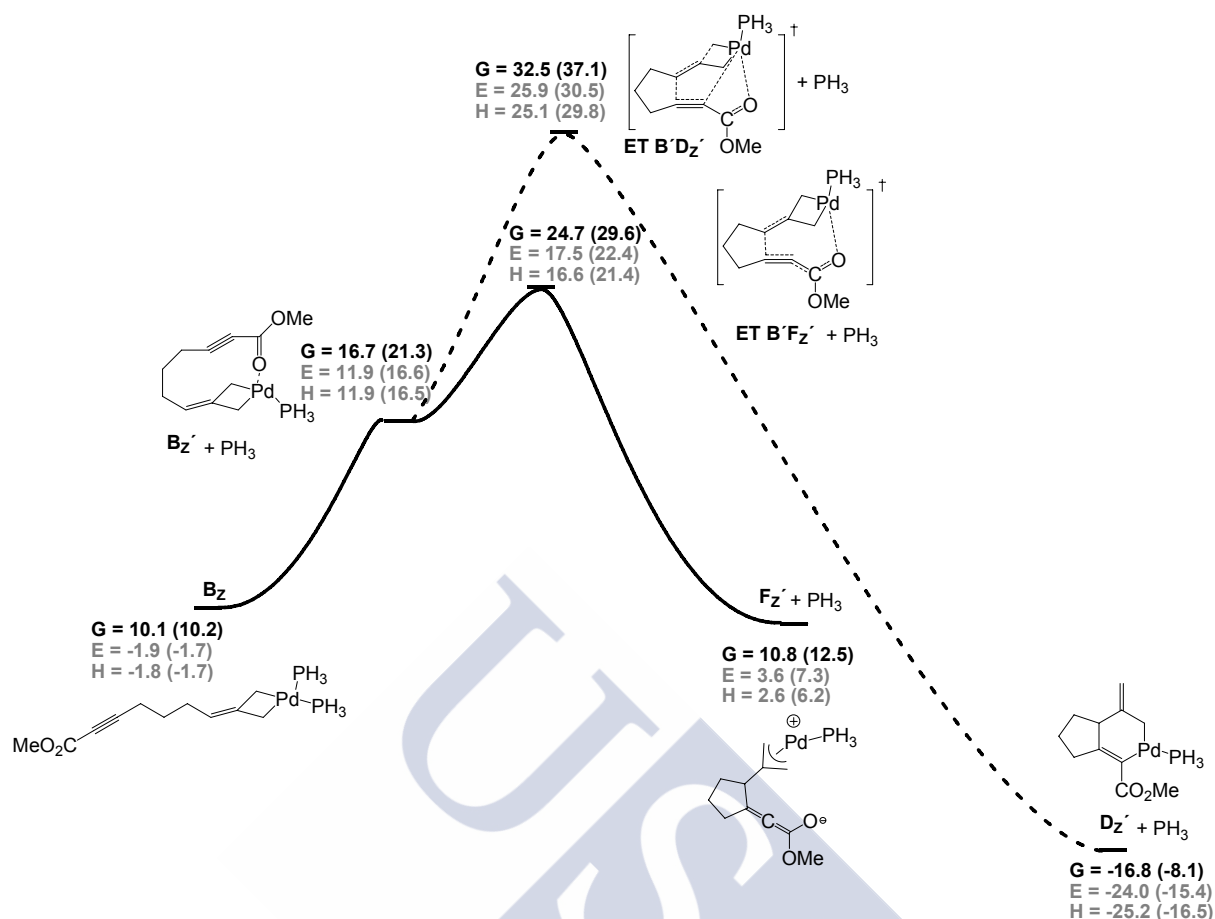


Figura 75: Coordenada de reacción para la evolución del intermediario **B_Z** a través de mecanismo metaloénico (**Ruta 5**, línea discontinua) o la ciclación tipo Michael (**Ruta 6**, línea continua). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_Z** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

5.2.3.5. Comparación entre las Rutas 4 y 6. Isomerización versus ciclación tipo Michael

A continuación compararemos los diagramas energéticos para los mecanismos a través de la isomerización mediante un estado de transición tipo Pd-TMM (**Ruta 4**) y la ciclación tipo Michael (**Ruta 6**) en este tipo de sistemas. Si consideramos que el Pd está coordinado con dos ligandos PH₃, ambos procesos presentan energías libres de Gibbs similares (figura 76). Es de destacar que los valores de la energía electrónica y entalpía claramente favorecen la ciclación tipo Michael que conduce al intermediario zwitteriónico, siendo estas energías inferiores incluso a la etapa inicial de adición oxidante del Pd(PH₃)₂ en la posición distal del ciclopropano [**ET AB_Z**, E = 16.2 (18.4), H = 16.6 (18.8) kcal/mol, figura 67, pág. 168]. Sin embargo, la introducción del factor entrópico, considerado en la energía libre de Gibbs, hace que ambos procesos presenten barreras ΔG similares. El intermediario zwitteriónico **F_Z** es bastante inestable si consideramos la energía libre de Gibbs,

sin embargo, presenta una energía electrónica y una entalpía ligeramente inferiores a las del sistema de partida que utilizamos como referencia, **A_Z** + catalizador.

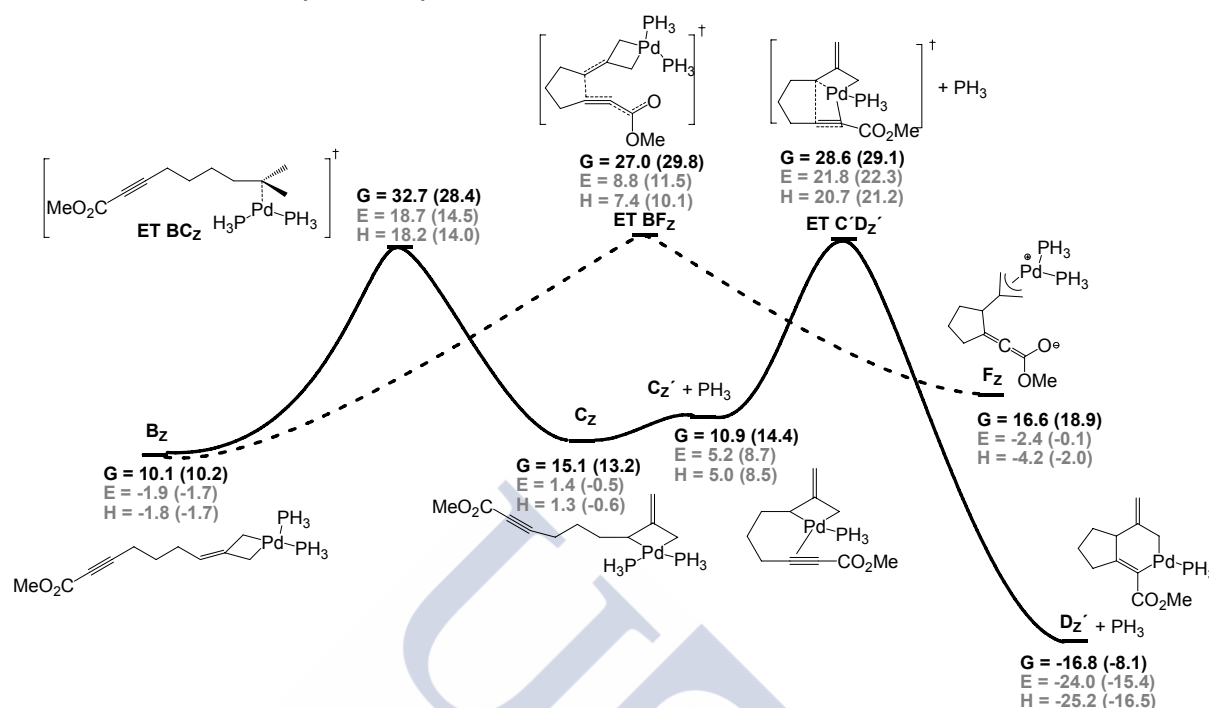


Figura 76: Comparación entre la **Ruta 4** (línea discontinua) y la **Ruta 6** (línea continua) para el sistema que posee un éster en el alquino, cuando el Pd se coordina con dos PH₃. Las energías están referidas al sistema **A_Z** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Si el Pd sólo pudiese coordinarse con una única fosfina en el sistema real, la obtención del intermedio zwiteriónico estaría más favorecida (figura 77). En esa situación, las energías electrónica y entálpica de nuevo vuelven a favorecer la ciclación tipo Michael (**Ruta 6**), e incluso también en este caso la energía libre de Gibbs de la etapa que conduce al intermedio zwiteriónico (**ET B'F'_Z**) es inferior a la que presenta la etapa de isomerización a través de un estado de transición tipo TMM en donde el alquino está coordinado al metal (**ET B'C'_Z**), por lo que estos resultados sugieren que la obtención del intermedio de tipo **F_Z** sería lo más favorable.

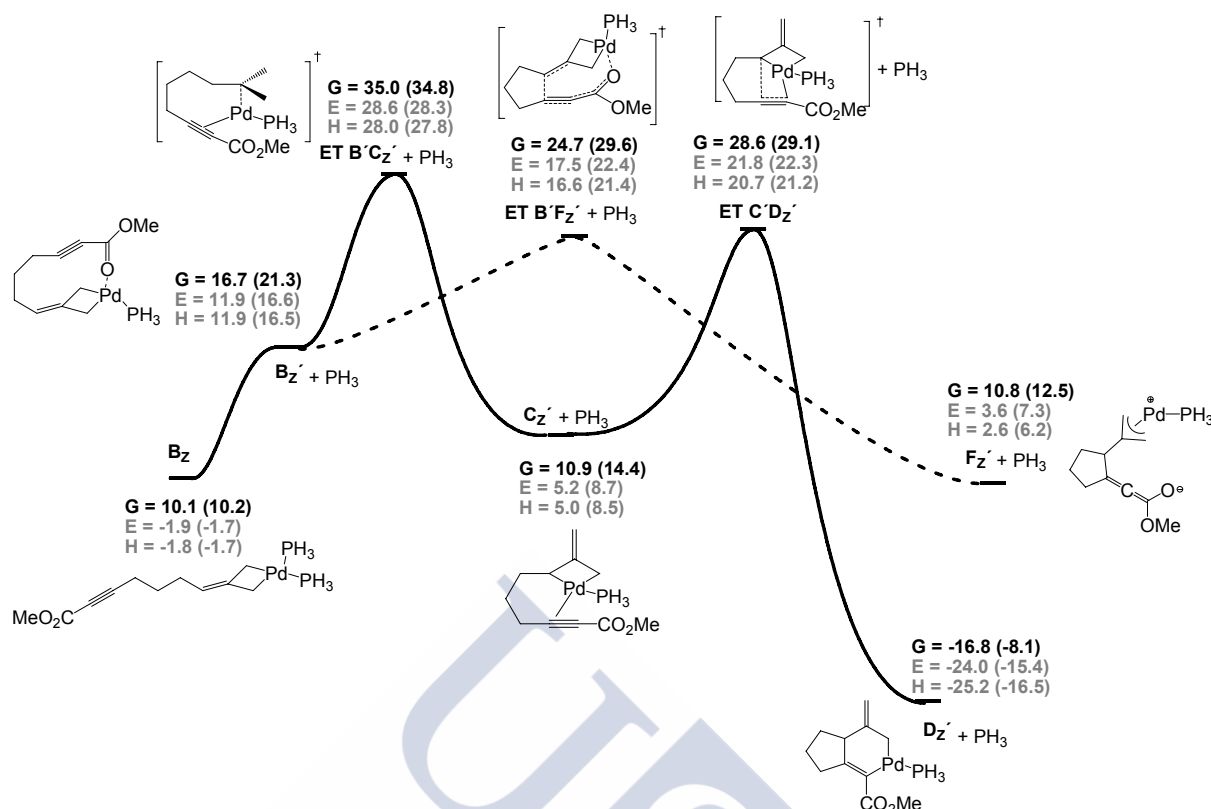


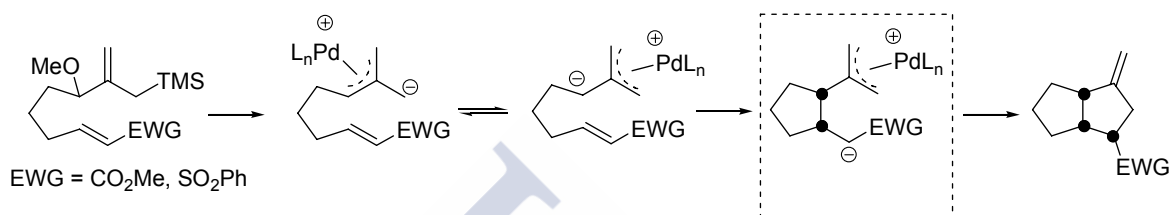
Figura 77: Comparación entre la **Ruta 4** (línea discontinua) y la **Ruta 6** (línea continua) para el sistema que posee un grupo éster en el alquino, cuando el Pd se coordina con una sólo PH_3 . Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $A_z + Pd(PH_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

5.2.3.6. Evolución del intermedio zwitteriónico. Conclusiones

Una vez se ha formado el intermedio zwitteriónico F_z (o F_z') surgen varias cuestiones relacionadas con su posible evolución. Como hemos visto, se trata de un complejo π -alílico de Pd. Mientras que en el metalaciclo de tipo B_z , el Pd actúa como nucleófilo, en los complejos de alilpaladio el ligando alilo se comporta como un electrófilo. Estos complejos juegan un papel muy importante en un gran número de reacciones catalíticas.¹³⁴ En todas estas transformaciones se produce el ataque

¹³⁴ (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysis: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chichester, U.K., **1995**; Capítulos 3 y 4. (b) Godleski, S. A. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., (Eds.); Pergamon Press: New York, **1991**; Vol. 4, Capítulo 3.3. (c) Harrington, P. J. En *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Puddephatt, R. J., Eds.; Elsevier: New York, **1995**; Vol. 12, pág. 797. (d) Bäckvall, J. E. *Metal-catalyzed Cross Coupling Reactions*; VCH: Weinheim, Germany, **1998**; pág. 339. (e) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 385. Para ejemplos de la versión asimétrica de las reacciones, ver: (f) Trost, B. M.; Lee, C. En *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., (Ed.); Wiley-VCH: New York, **2000**; p 593. (g) Trost, B. M.; Vranken, D. L. V. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395. (h) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 355. (i) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336. (j) Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 339. (k) Togni, A. *New Chiral Ferrocenyl Ligands for Asymmetric Catalysis*; Togni, A., Halterman, R. L., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**. (l) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921. Para un estudio de los aspectos mecanísticos de la formación de un enlace C-C con complejos de alilpaladio ver: (ll) Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *New J. Chem.* **2004**, 28, 338.

nucleofílico de un heteroátomo o de un nucleófilo carbonado sobre el alilo. A pesar de que existen algunos casos en donde el nucleófilo ataca a la posición central del alilo, lo más frecuente es que el ataque se produzca en una de las dos posiciones alílicas terminales. Como ya se ha comentado en la introducción, en sus trabajos acerca de las cicloadiciones intramoleculares de trimetilenmetano catalizadas por Pd, aunque partiendo de sustratos diferentes, Trost⁹⁹ propone también que la reacción transcurre a través de un intermedio muy parecido al zwitteriónico **F_Z**, sugiriendo su evolución al cicloaducto por medio de un ataque nucleofílico del carbono cargado negativamente a la posición alílica terminal (esquema 97).



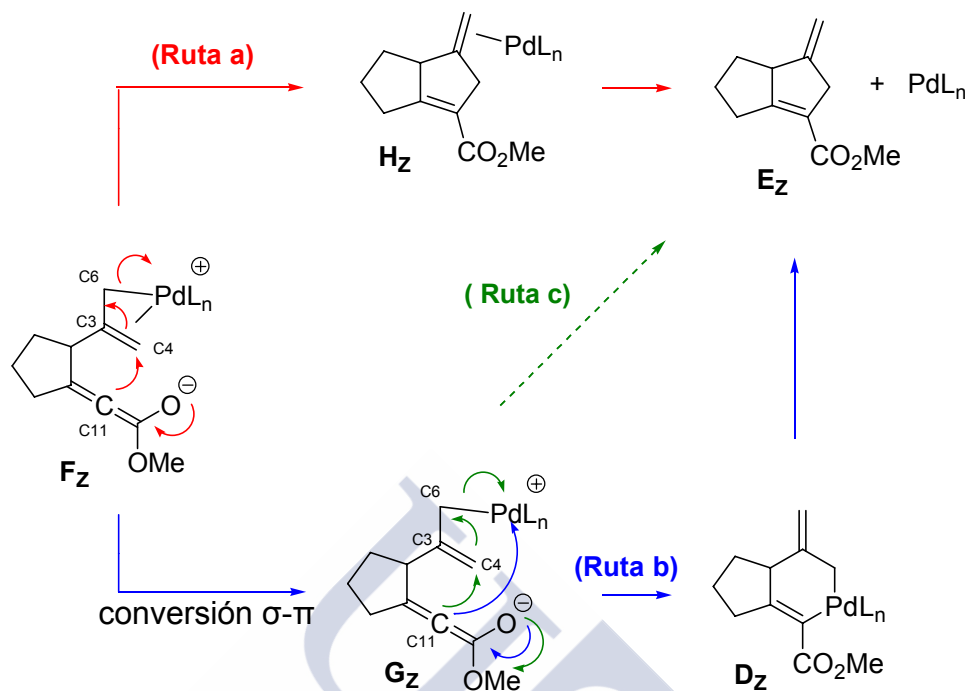
Esquema 97

Así pues, basándonos en estos precedentes, propusimos varias alternativas para una posible evolución del intermedio zwitteriónico **F_Z** (o **F_Z'** cuando $n = 1$) hacia el producto final (esquema 98). La primera de ellas (**Ruta a**) consiste en un ataque nucleofílico del carbono central del aleno (C11) a la posición terminal del π -alilo de Pd, lo que conduce al intermedio **H_Z**, en donde el Pd permanecería coordinado al doble enlace. Sería posible, también, que el intermedio **F_Z** experimentase una descoordinación del alqueno del alilo, provocada por el acercamiento del oxígeno del carbonilo, lo que haría que el Pd pasase de formar un complejo π -alilo a formar un complejo σ -alilo (**Ruta b**). En las reacciones en las que intervienen electrófilos alílicos, los intermedios que están involucrados normalmente en el ciclo catalítico son complejos de alilpaladio η^3 , aunque dependiendo de los ligandos pueden estar en equilibrio con especies de alilpaladio- η^1 .¹³⁵ Si se forma un intermedio de este tipo, se podría generar el cicloaducto final **E_Z** mediante un ataque del C11 al C4 (**Ruta c**),

⁹⁹ Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3733.

¹³⁵ Para revisiones recientes acerca de la isomerización entre complejos de alilpaladio σ y π , ver: (a) Solin, N.; Szabo, K. J. *Organometallics* **2001**, *20*, 5464. (b) Vázquez, J.; Goldfuss, B.; Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *641*, 67. (c) Breutel, C.; Pregosin, P. S.; Salzmann, R.; Togni, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4067. (d) Gogoll, A.; Örnebro, J.; Grennberg, H.; Bäckvall, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3631. (e) Rülke, R. E.; Kaasjager, V. E.; Wehman, P.; Elsevier, C. J.; P. W. N. M. van Leeuwen; Vrieze, K. *Organometallics* **1996**, *15*, 3022. (f) Barloy, L.; Ramdeehul, S.; Osborn, J. A.; Carlotti, C.; Taulelle, F.; A. de Cian; Fischer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2532. (g) Braunstein, P.; Naud, F.; Dedieu, A.; Rohmer, M. M.; A. de Cian; Rettig, S. J. *Organometallics* **2001**, *20*, 2966. (h) Sakaki, S.; Satoh, H.; Shono, H.; Ujino, Y. *Organometallics* **1996**, *15*, 1713. (i) Consiglio, G.; Waymouth, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257.

o bien por ataque del carbono C11 al Pd, dando lugar al sistema bicíclico **D_Z**, que tras una eliminación reductora, conduciría al producto final (**Ruta b**).



Cuando llevamos a cabo el estudio computacional, la única posibilidad que encontramos para obtener el cicloaducto final esperado es la correspondiente a la **Ruta c** del esquema 98. Una vez se ha formado el intermedio **G_Z** por descoordinación del alqueno del π -alilo al Pd, se produce un ataque del carbono central del aleno (C11) a la posición terminal del alqueno del alilo, dando lugar directamente al cicloaducto. En los intermedios encontrados (figura 78) puede observarse la influencia de la coordinación del Pd con una o con dos fosfinas. En ambos casos, tanto en los intermedios de partida (**G_Z** y **G_Z'**) como en los estados de transición (**ET G_{E_Z}** y **ET G'E_Z**), el Pd está formando complejos σ -alilo, en los que el oxígeno se coordina al metal haciendo que los carbonos C3 y C4 se alejen y se pierda la coordinación de los mismos al Pd.

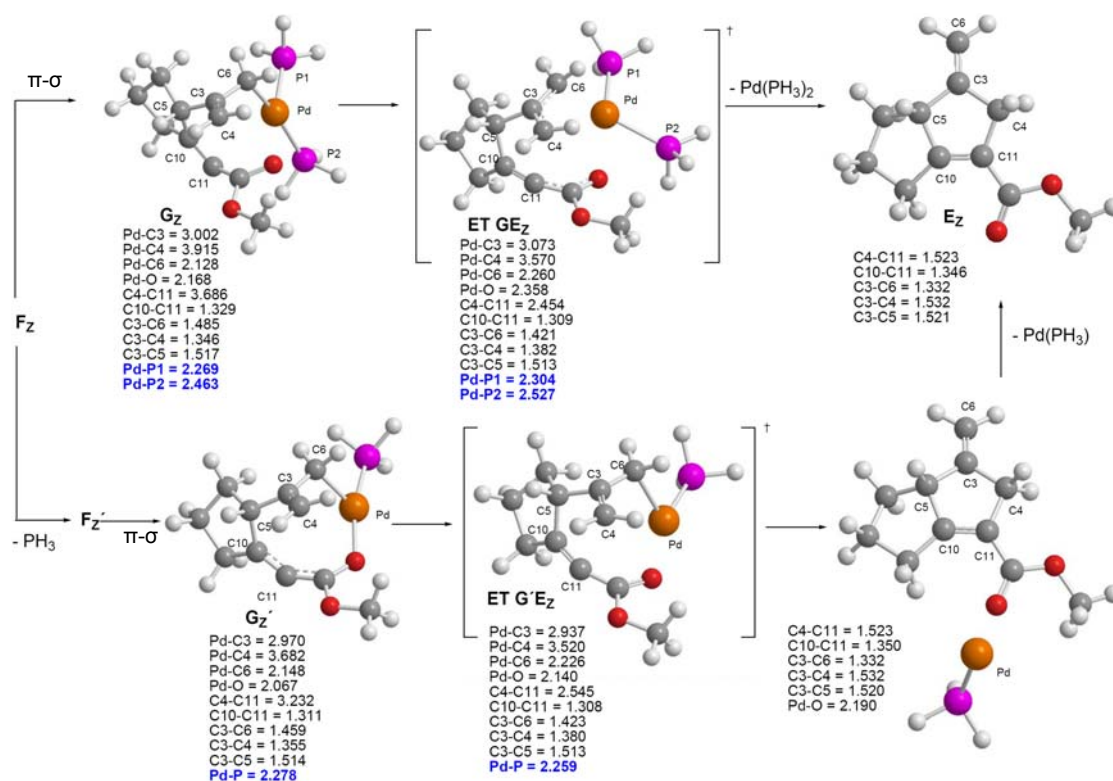


Figura 78: Intermedios encontrados para la evolución de F_z y F_z' hacia el producto final a través de la **Ruta c**. Las distancias están dadas en Å.

El paso de π -alilo a σ -alilo puede apreciarse si comparamos las distancias del Pd a los carbonos C3 y C4, siendo de 2.251 y 2.224 Å, respectivamente en el complejo π -alilo de Pd, F_z , mientras que esas mismas distancias pasan a ser de 3.001 y 3.915 Å en el complejo σ -alilo de Pd, G_z (figura 79). La coordinación del oxígeno del carbonilo con el Pd (la distancia Pd-O en el intermedio F_z es de 2.994 Å, mientras que en el intermedio G_z es de 2.168 Å) provoca la descoordinación del alqueno del alilo. Algo similar ocurre cuando el Pd está unido a una única fosfina, con la diferencia de que en este caso, en el complejo π -alilo de Pd, F_z' , el xígeno del carbonilo ya está coordinado con el Pd (la distancia del Pd al O es de 2.160 Å), disminuyendo todavía más la distancia del oxígeno al metal en el complejo σ -alilo de Pd, G_z' (2.067 Å). La existencia del complejo alílico η^1 ejerce un efecto *trans* muy fuerte sobre la fosfina. Mientras que las distancias del Pd a las fosfinas en el intermedio zwitteriónico F_z son de 2.360 y 2.374 Å, pasan a ser de 2.269 y 2.463 Å, respectivamente, en el complejo alílico η^1 , G_z , observándose un alargamiento del enlace Pd-P en *trans* al enlace Pd-C6. En el caso del intermedio G' la única fosfina coordinada al metal no está en *trans* a dicho enlace, por lo que la distancia Pd-P no aumenta, siendo de 2.278 Å. El efecto *trans* se sigue presentando también en el estado de transición que conduce al cicloaducto, **ET G_z** (figura 78), como puede apreciarse por las distancias Pd-P1 y Pd-P2, 2.304 y 2.527 Å, respectivamente.

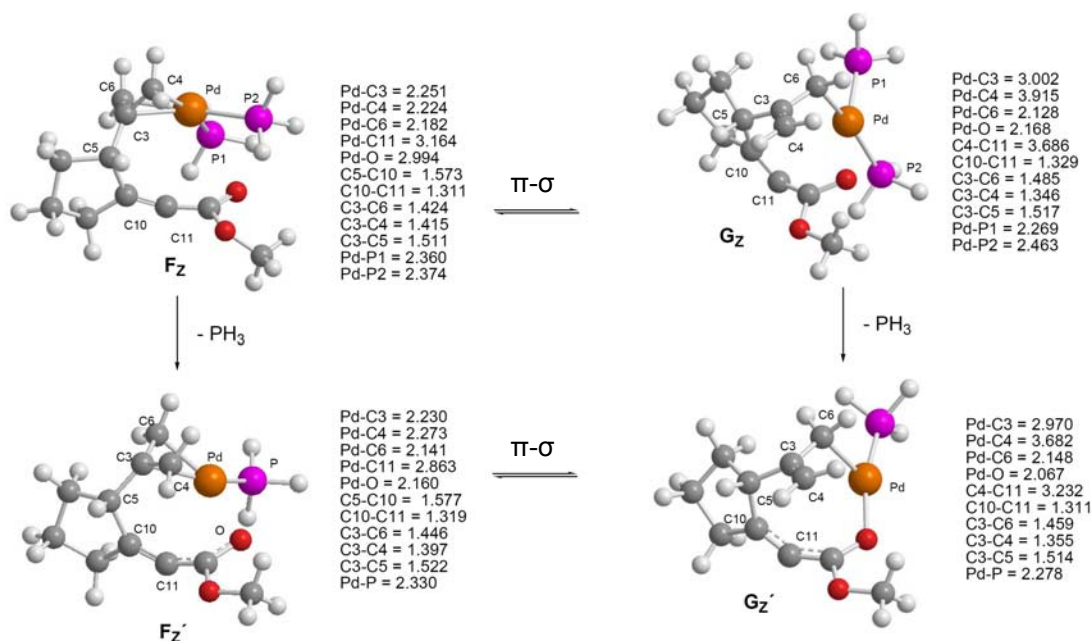


Figura 79: Comparación entre los complejos π -alilo (**F_z** y **F'_z**) y σ -alilo (**G_z** y **G'_z**). Las distancias están dadas en Å.

Las energías de los estados de transición **ET GE_z** y **ET G'E_z** que se obtienen a partir de los cálculos Single Point son superiores a las obtenidas con la base menos sofisticada, desfavoreciendo la evolución del intermedio zwitteriónico hacia el producto final (figura 80). Las etapas limitantes, con una o dos fosfinas coordinadas al Pd, presentan unas energías electrónicas y entálpicas similares, siendo el factor entrópico, que aumenta en los procesos disociativos, lo que favorece la coordinación del metal con una única fosfina.

Cabría preguntarse si la isomerización entre complejos π -alilo y σ -alilo de Pd es un proceso favorable o no. Los estados de transición de isomerización involucrados en esta transformación son bastante difíciles de encontrar, debido a la planaridad de la curva de energía potencial en las cercanías de los complejos alílicos η^1 . De todas formas, se sabe que las energías de estos estados de transición son muy parecidas a las de los complejos σ -alilo correspondientes, de modo que la barrera energética para el proceso contrario, el paso de σ -alilo a π -alilo, es muy baja (normalmente inferior a 0.4 kcal/mol).^{135a} Por tanto, en vista de las energías que presenta la etapa de adición nucleófila que conduce al cicloaducto, **ET GE_z** y **ET G'E_z** (mayores a las de los intermedios alílicos η^1 , **G_z** y **G'_z**, figura 80), es de esperar que la energía de isomerización de π -alilo a σ -alilo tenga una energía menor a la de dicha etapa. Hay que mencionar también que la isomerización entre complejos alílicos η^1 y η^3 depende en gran medida de la capacidad de coordinación del disolvente, del exceso de ligando empleado,... Todos estos factores pueden

^{135a} Solin, N.; Szabó, K. J. *Organometallics* **2001**, *20*, 5464.

introducir cambios significativos en la estabilidad de los complejos σ -alilo, y variar la barrera energética de la isomerización.

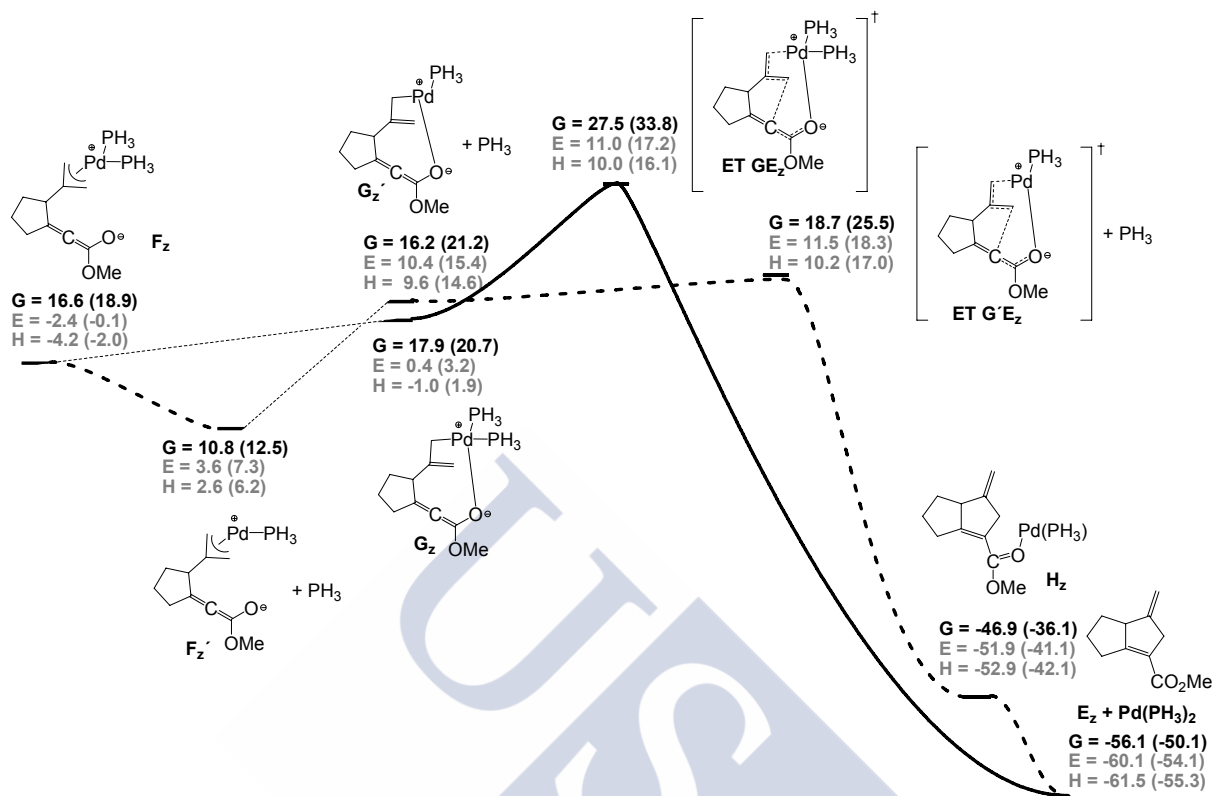
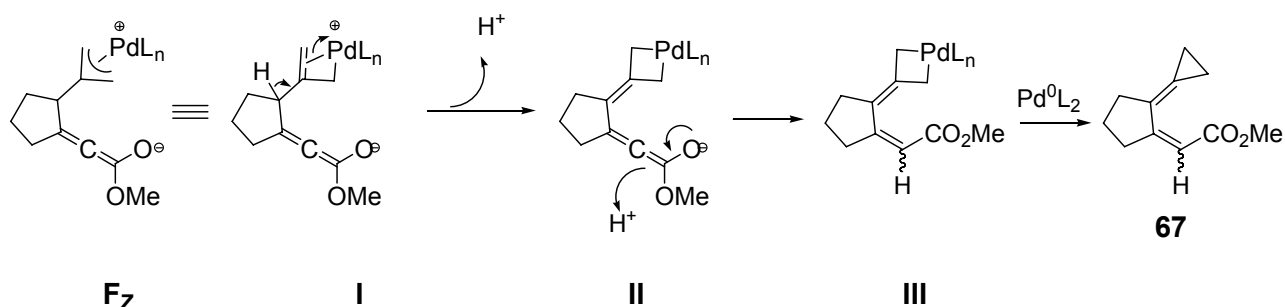


Figura 80: Coordenada de reacción para la evolución de los intermedios zwitteriónicos F_z y F_z' hacia el producto final (Ruta c). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $A_z + Pd(PH_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

De todas formas, lo que se observa experimentalmente con el sistema que posee un grupo éster en el alquino NO es el cicloaducto E_z , sino probablemente el producto **67** (esquema 89, pág 135), lo que sugiere que deben existir mecanismos competitivos más viables, que hacen que el intermedio zwitteriónico no evolucione hacia el biciclo E_z . Un posible mecanismo que explicaría la formación del producto **67** podría ser el que se muestra en el esquema 99, consistente en una β -eliminación sobre el intermedio F_z , o su forma resonante, I, para obtener el intermedio II. A continuación se podría producir una protonación que daría lugar al intermedio III y finalmente, una eliminación reductora conduciría al compuesto **67**.



Esquema 99

En principio, la etapa que parece más conflictiva es el paso del intermedio **III** al producto final, **67**, a través de una eliminación reductora. Cuando estudiamos esta transformación, encontramos los intermedios que se muestran en la figura 81.

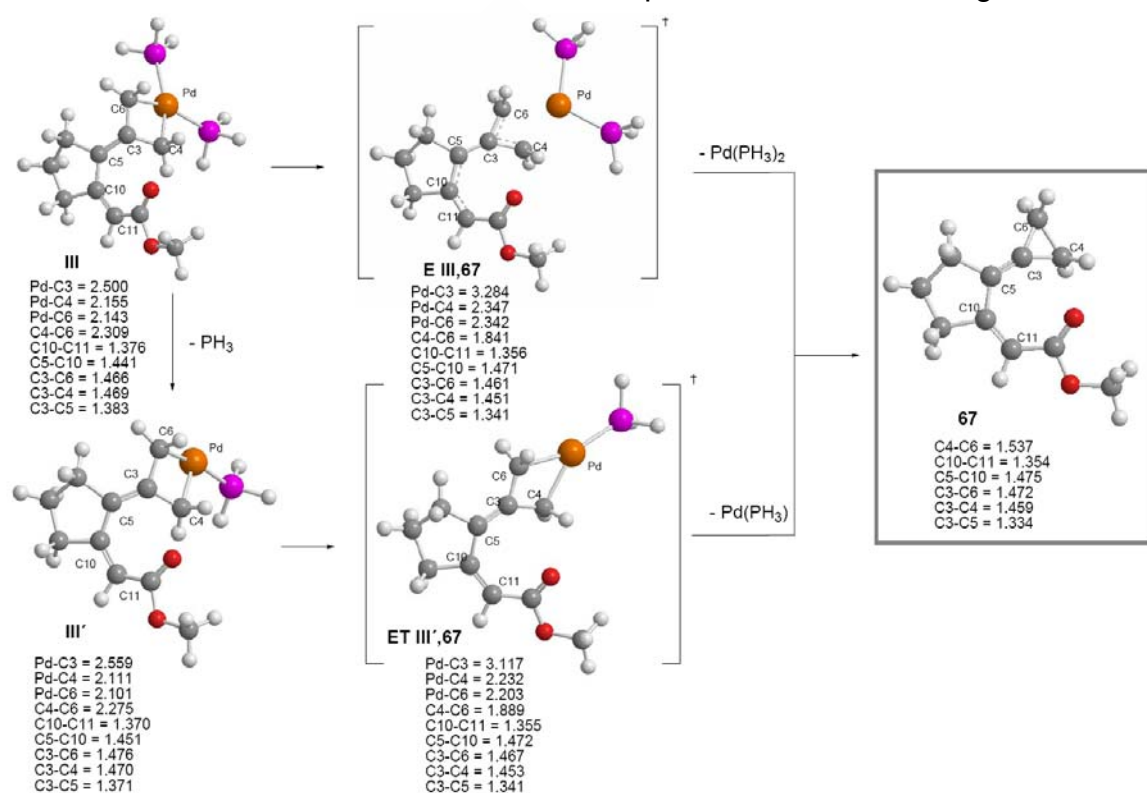


Figura 81: Intermedios encontrados para la evolución del intermedio **III** hacia el producto observado experimentalmente, **67**, con una coordinación del Pd con dos fosfinas o solamente con una. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de estos intermedios (figura 82), muestran que el intermedio **III** está muy estabilizado con respecto al intermedio zwitteriónico (**F_Z**), probablemente porque se ha formado un dieno que está conjugado con un grupo éster. La eliminación reductora que conduce al producto observado experimentalmente (**ET III,67** o **ET III',67**) presenta una barrera energética inferior a la de los reactivos de partida [el sistema **A_Z** + Pd(PH₃)₂] por lo que la formación de dicho producto

diénico estaría muy favorecida. La etapa de la β -eliminación para pasar del intermedio **F_z** al **II** (esquema 89) y la posterior protonación para dar lugar al intermedio **III** no se ha estudiado, pero en vista de los resultados experimentales y de la gran estabilidad del producto formado (**67**), no creemos que vayan a tener unas energías muy elevadas.

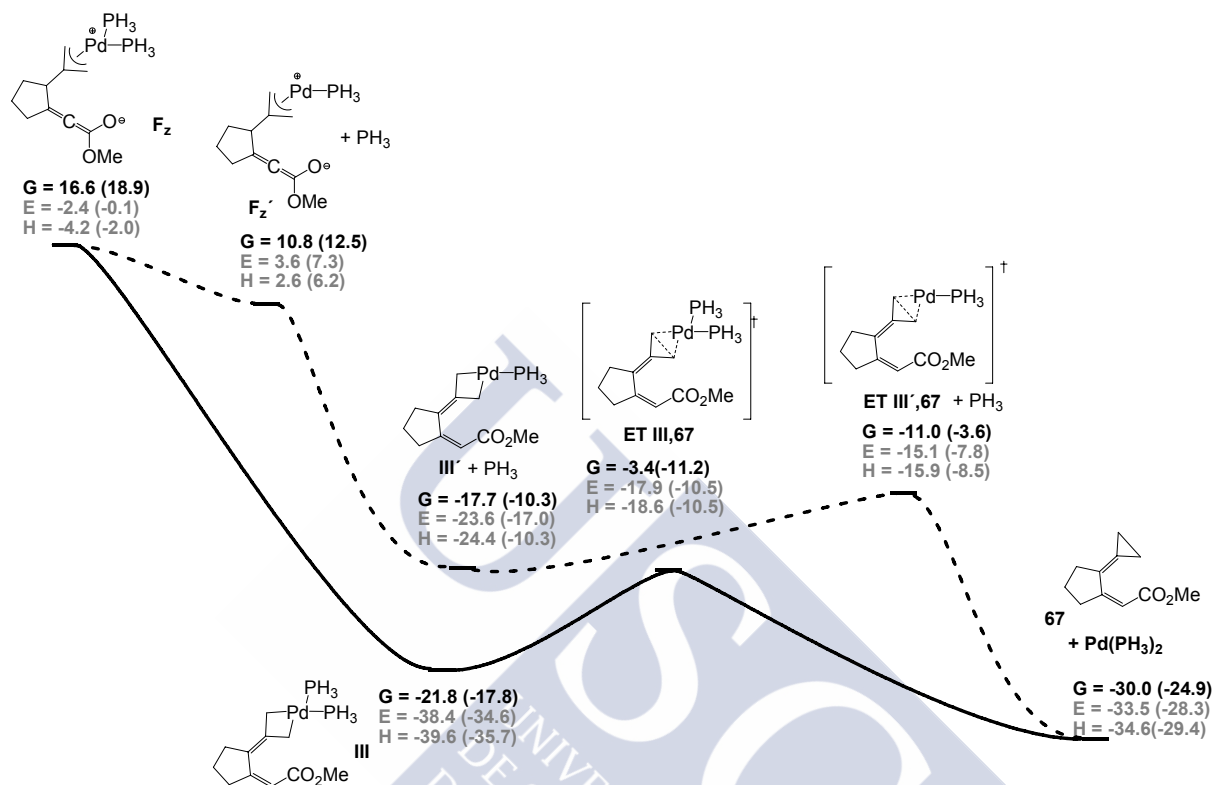


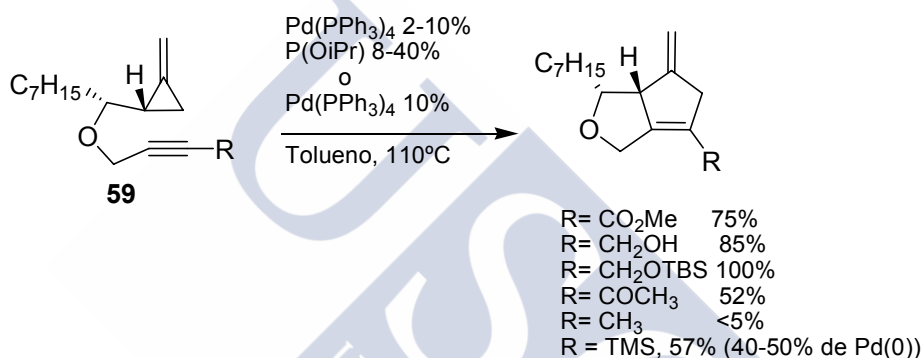
Figura 82: Coordenada de reacción para la evolución del intermedio zwitteriónico hacia el producto que se observa experimentalmente (**67**). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_z** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Conclusiones

Los resultados obtenidos sugieren que el mecanismo más favorable en el caso de los sistemas que presentan un grupo éster en el alquino es la **Ruta 6**, que consiste en una ciclación tipo Michael para dar lugar a intermedios zwitteriónicos, que podrían evolucionar de distintas formas. El estudio de uno de estos caminos alternativos, con barreras energéticas muy favorables, muestra una posible evolución hacia el producto **67**, observado experimentalmente. Esto podría explicar porque la cicloadición [3+2] no se produce con alquinos que poseen sustituyentes carbonílicos, como el grupo éster, ya que presencia de estos grupos es determinante para que se forme el intermedio zwitteriónico a través de la ciclación tipo Michael (**Ruta 6**), mientras que esta transformación no puede tener lugar para los otros sistemas.

6. ESTUDIO TEÓRICO DEL MECANISMO DE LA CICLOADICIÓN [3+2] DE SISTEMAS METILIDENCICLOPROPANOS CON ALQUINOS CATALIZADA POR Pd

Como se ha comentado en la introducción (pág 128), en el caso de los metilidenciclopropanos utilizados por grupos como el de Lautens¹¹¹ la cicloadición [3+2] con alquinos terminales o con alquinos que poseen un grupo TMS no conduce a buenos resultados (esquema 78). Sin embargo, con compuestos que poseen un grupo carbonílico en la posición terminal del alquino la reacción conduce al cicloaducto deseado, con buen rendimiento. En vista del comportamiento tan diferente de estos compuestos frente al de los alquinilidenciclopropanos estudiados por J. L. Mascareñas, nos pareció interesante abordar, desde el punto de vista teórico, el estudio de dichos sistemas.

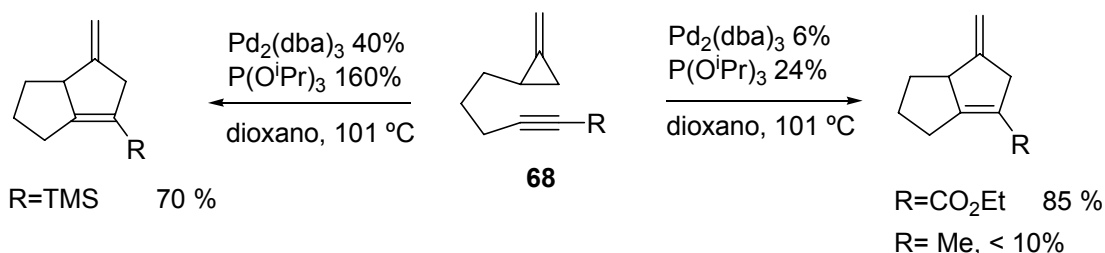


Esquema 78

Con el fin de llevar a cabo un estudio sobre compuestos similares a los alquinilidenciclopropanos anteriormente investigados, el doctorando M. Gulías Costas¹²² llevó a cabo la preparación de los compuestos de tipo **68** (esquema 100), que únicamente se diferenciaban de dichos alquinilidenciclopropanos en el sistema ciclopropano. En concordancia con los resultados publicados por Lautens¹¹¹ para un sustrato similar (**59**, esquema 78), cuando el alquino posee un grupo metilo, además de producirse una baja conversión, la cicloadición dio lugar a una mezcla de productos. Cuando en el alquino está presente un grupo TMS, la cicloadición parecía envenenarse y no se completa hasta añadir un 40% de catalizador. Sin embargo, de forma similar a lo observado por Lautens, cuando el alquino posee un grupo éster, la cicloadición transcurre limpiamente hacia el cicloaducto deseado.

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

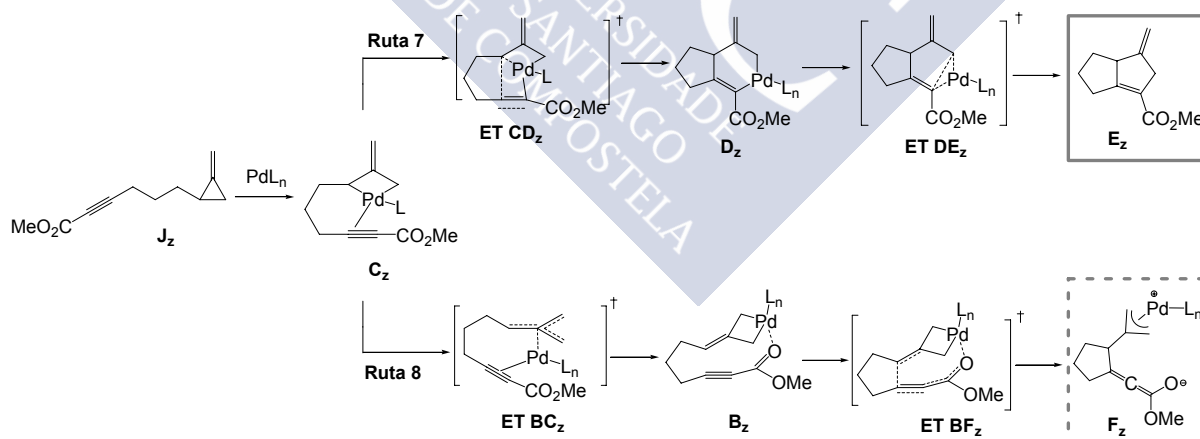
¹²² Gulías, M. Mascareñas, J. L. Tesis doctoral: *Nuevos Métodos de Ciclación y Cicloadición Basados en Catálisis Organometálica*, **2006**.



En primer lugar, decidimos estudiar el mecanismo de la cicloadición [3+2] con los metilenciclopropanos que presentan un grupo éster en la posición terminal del alquino, con el objetivo de explicar el comportamiento de dichos sistemas, y entender porque, a diferencia de los alquilidenciclopropanos, conducen a los cicloaductos deseados.

6.1. SISTEMAS METILIDENCICLOPROPÁNICOS QUE POSEEN UN GRUPO ÉSTER EN EL ALQUINO

Además del mecanismo que Lautens¹¹¹ propone para este tipo de sistemas (**Ruta 7**, esquema 101), planteamos también una segunda alternativa, en donde el intermedio **C_z**¹²⁸ podría isomerizar a un intermedio alquilidenciclopropano **B_z**, a través de un proceso de tipo TMM (**ET BC_z**), que a continuación podría reaccionar a través de un mecanismo metaloénico (**ET BF_z**) y dar lugar a un intermedio zwitteriónico, **F_z** (**Ruta 8**, esquema 101).



La primera etapa, de adición oxidante del $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$ en la posición distal del ciclopropano, es común para ambos mecanismos. En este caso, el alquino puede

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

¹²⁸ El subíndice "Z" significa que el alquino presenta un grupo éster en su posición terminal; es decir, $\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$.

acercarse fácilmente al metal, por lo que podrían darse dos posibilidades (figura 83): que el PdL_2 se inserte en el ciclopropano sin que el alquino participe en el mecanismo (estado de transición **ET JC_z**), o bien que el alquino intervenga en este proceso coordinándose al metal (estado de transición **ET J'C_z'**). Puede observarse que en el caso de no existir coordinación del metal con el triple enlace, la distancia entre los carbonos entre los que se inserta el metal, C4 y C5, es de 1.870 Å (**ET JC_z**). En cambio, en el caso de existir dicha coordinación (**ET J'C_z'**), esta distancia aumenta ligeramente a 1.913 Å.

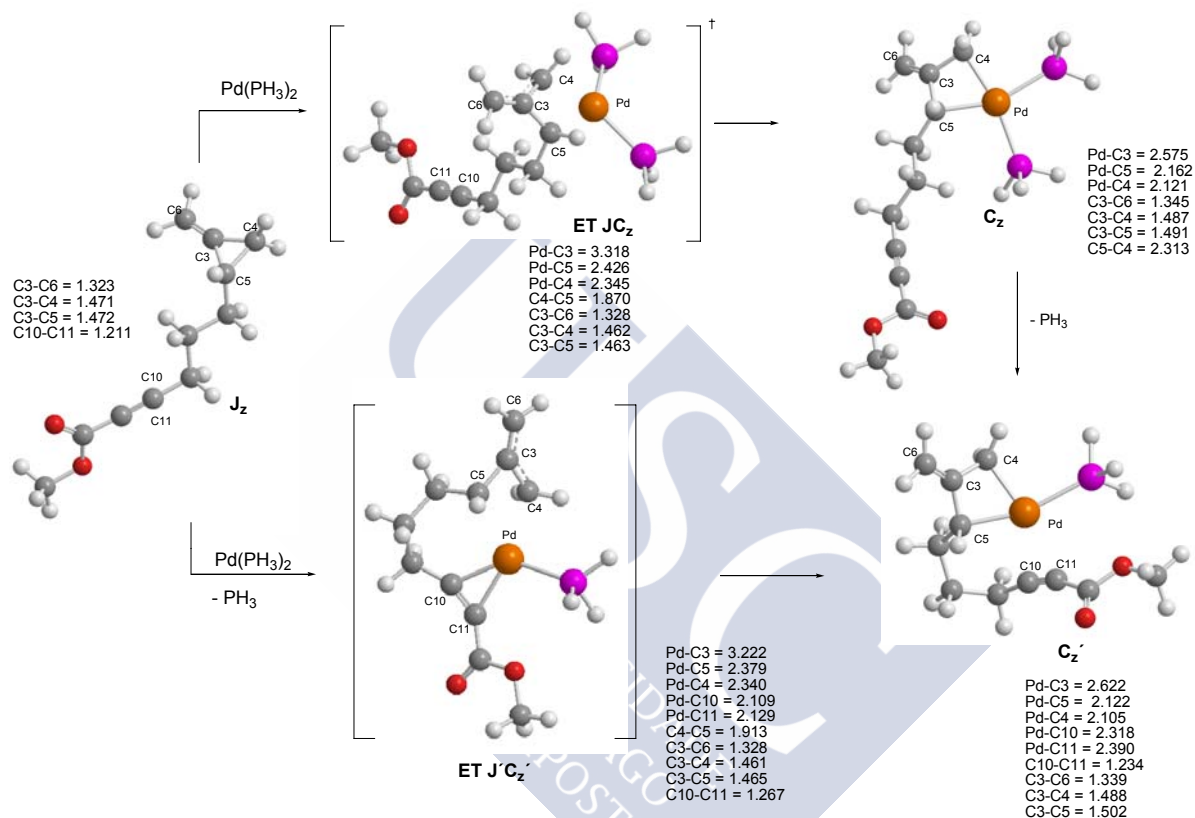


Figura 83: Intermedios encontrados para la adición oxidante del $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$ en la posición distal del ciclopropano con los sistemas metilenciclopropánicos que poseen un éster en el alquino. Las distancias están dadas en Å.

Ambos procesos presentan energías electrónicas y entalpías similares (figura 84). Sin embargo, el proceso en donde el alquino está coordinado al metal está favorecido cuando consideramos la energía global, representada por ΔG . Es muy conocido el hecho de que para el proceso inverso de la adición oxidante (la eliminación reductora), todo lo que reduzca la densidad electrónica en el metal facilita dicho proceso. El alquino sustituido con grupo éster podría funcionar como un ligando π -aceptor, por lo que también puede recibir carga del metal por retrodonación, lo que hace que ese estado de transición se estabilice. Por el principio de reversibilidad microscópica, como la etapa de adición oxidante tiene

lugar a través del mismo estado de transición, este proceso también se vería favorecido.

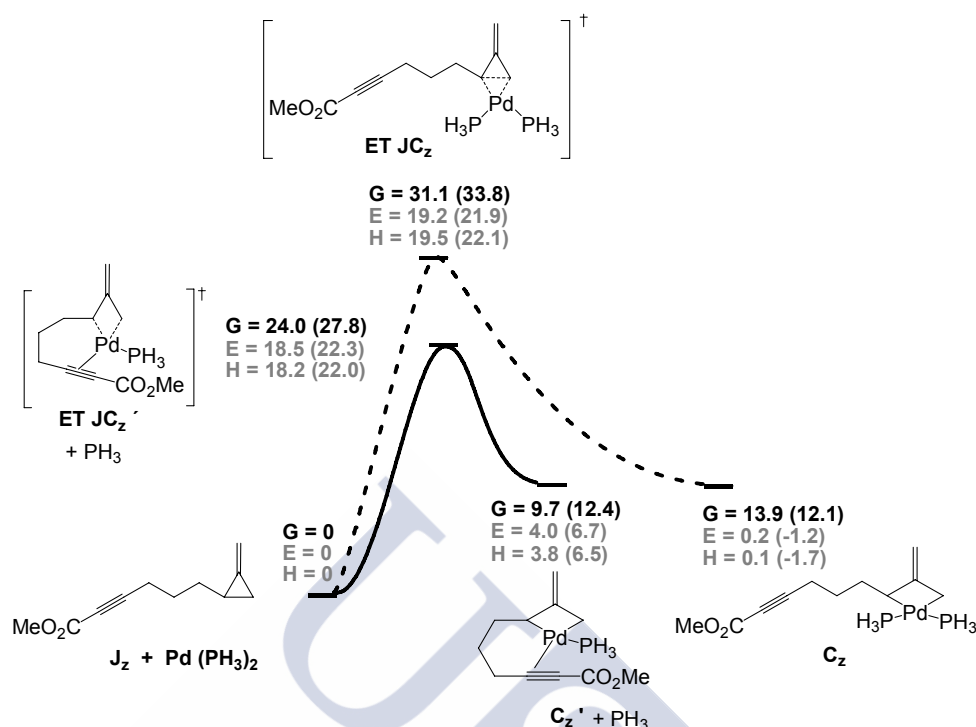


Figura 84: Coordenada de reacción para la adición oxidante del $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$ en la posición distal del ciclopropano con los sistemas metilenciclopropánicos que poseen un éster en el alquino. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{J}_z + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

El intermedio C_z' podría evolucionar a través de una carbometalación y posterior eliminación reductora (**Ruta 7**, esquema 101), tal como propone Lautens,¹¹¹ o bien isomerizar a través de un estado de transición de tipo Pd-TMM para dar lugar a un intermedio alquinilidenciclopropánico B_z , que a continuación podría reaccionar mediante una ciclación de tipo Michael y dar lugar a un intermedio zwitteriónico (**Ruta 8**, esquema 101). Los intermedios involucrados en ambos procesos son los mismos que los encontrados en el estudio de los alquinilidenciclopropanos (apartado 5.2.3 de este capítulo). Así pues, podemos comparar sus energías, referidas ahora al sistema $\text{J}_z + \text{catalizador}$, para ver cuál de los dos es el más favorable. Si consideramos que el Pd se coordina con dos PH_3 (figura 85), se observa que la etapa metaloénica (ET BF_z) es la que presenta una mayor barrera energética (en términos de ΔG , cálculos SP), aunque las diferencias no son muy grandes comparadas con las otras etapas. La energía electrónica y la entalpía no permiten explicar por qué la cicloadición conduce al cicloaducto

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

observado con este tipo de sistemas, ya que, según ellas, el mecanismo más probable sería la isomerización a través de un estado de transición de tipo TMM (**ET BC_z**) y posterior evolución (**ET BF_z**) para dar lugar a un intermedio zwitteriónico, **F_z**, que, en vista de los resultados obtenidos para los sistemas isoméricos alquinilidenciclopropanos, no conduciría al cicloadducto, sino que evolucionaría a través de caminos alternativos. Por lo tanto, es necesario introducir el factor entrópico para explicar por que la reacción, en este caso, conduce al bíciclo deseado.

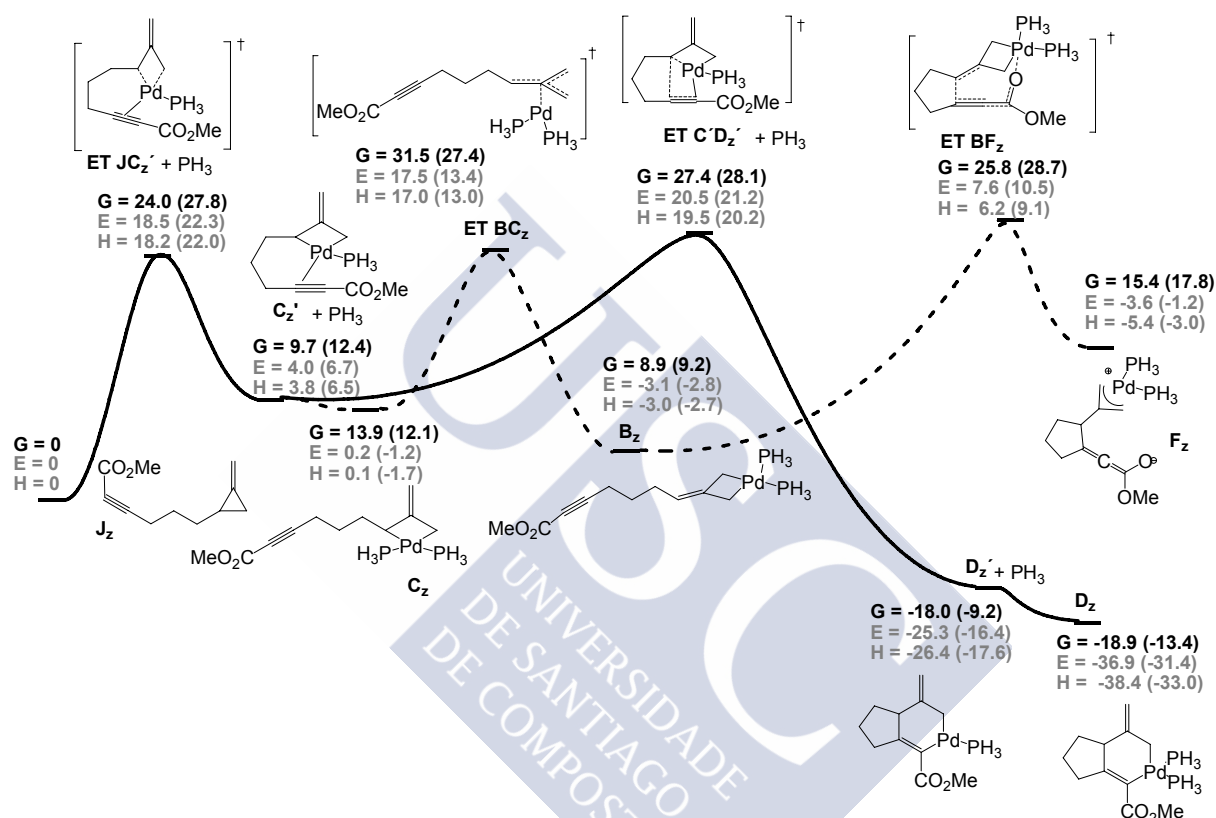


Figura 85: Comparación entre la **Ruta 7** (línea continua) y la **Ruta 8** (línea discontinua) para el sistema metilidenciclopropanico que posee un éster en el alquino, cuando el Pd se coordina con dos PH₃. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema J_z + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Si considerasemos que el Pd sólo se pudiese coordinar con una fosfina (figura 86), la **Ruta 8** está claramente desfavorecida, ya que presenta una elevada barrera energética para la isomerización (**ET B'C'z**). Así pues, el mecanismo más favorable para este tipo de sistemas es el que propone Lautens¹¹¹ (**Ruta 7**), a través de una carbometalación (**ET C'Dz'**) y posterior eliminación reductora, para conducir al producto final.

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

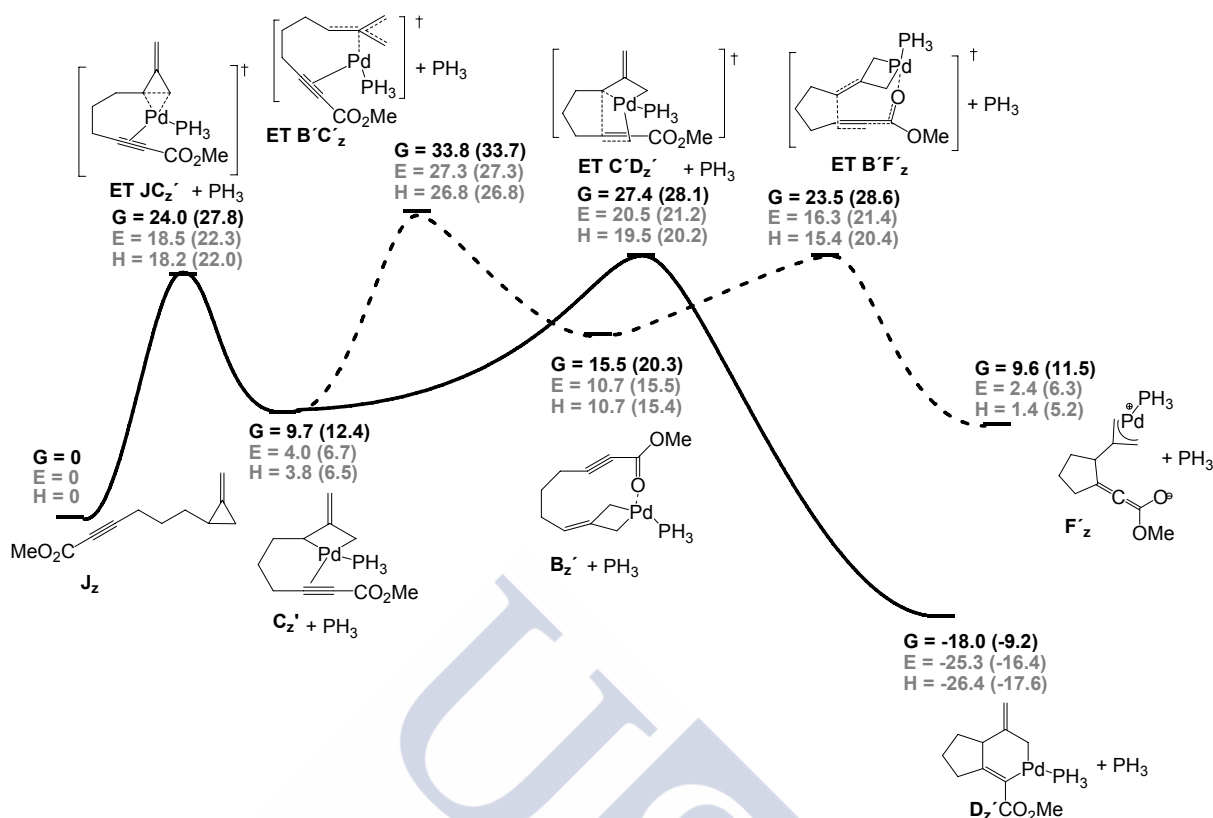


Figura 86: Comparación entre la **Ruta 7** (línea continua) y la **Ruta 8** (línea discontinua) para el sistema metilidencicloproánico que posee un éster en el alquino, cuando el Pd se coordina con una sola PH_3 . Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $J_z + Pd(PH_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Conclusiones

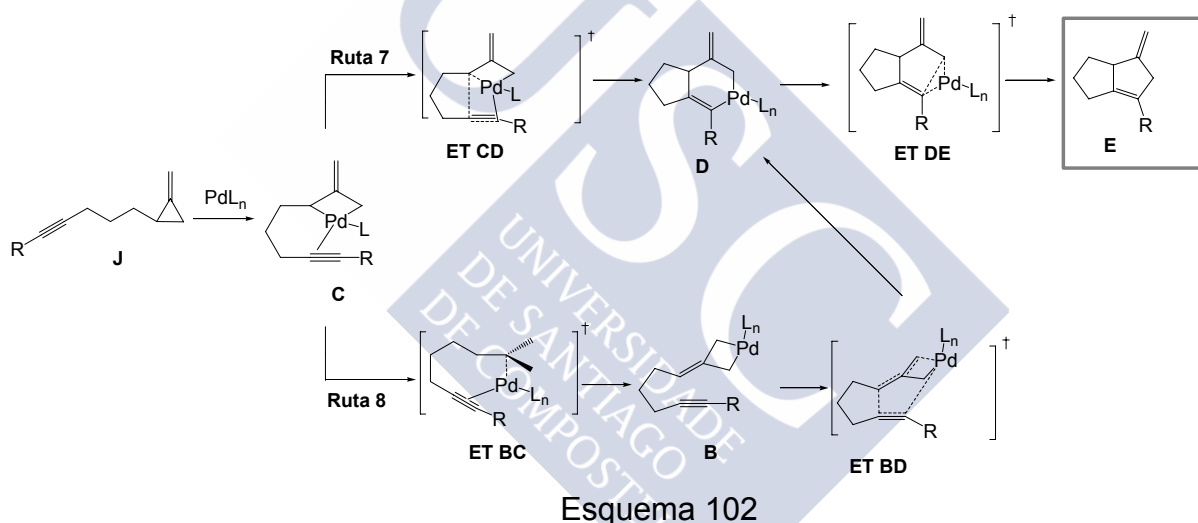
En vista de los resultados teóricos obtenidos, podemos concluir que los metilidenciclopropanos que poseen un grupo éster en el alquino reaccionarán a través de un mecanismo como el propuesto por Lautens,¹¹¹ es decir, una vez se produce la adición oxidante del $Pd(PH_3)_2$ en la posición distal del ciclopropano, el paladaciclobutano obtenido evolucionará a través de una carbometalación y posterior eliminación reductora (**Ruta 7**). El mecanismo de isomerización a través de un estado de transición tipo TMM para dar lugar a un alquínidenciclopropano que conduciría a intermedios zwitteriónicos en lugar de al cicloadducto deseado (**Ruta 8**), está desfavorecido para estos sistemas, especialmente cuando el Pd se coordina con una sola fosfina. La elevada barrera energética que presenta la etapa de isomerización a través del estado de transición tipo TMM para dar lugar a un intermedio análogo al obtenido con los derivados alquínidencicloproánicos podría

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

explicar por qué en el caso de los metilenciclopropanos que poseen un grupo éster en el alquino el producto que se obtiene es el cicloaducto esperado y no el mismo compuesto al que conduce la reacción con los sistemas isoméricos alquinilidenciclopropánicos (67).

6.2. SISTEMAS METILIDENCICLOPROPÁNICOS QUE POSEEN SUSTITUYENTES EN EL ALQUINO DISTINTOS A UN GRUPO ÉSTER

A continuación, decidimos investigar la evolución de los metilidenciclopropanos que no poseen un grupo éster en el alquino (**J**, en donde $R = H, TMS$ y CH_2OH) a través de dos posibles rutas (esquema 102): la **Ruta 7**, que implica una carbometalación sobre el intermedio **C** y posterior eliminación reductora para dar lugar al cicloaducto, **E**, y la **Ruta 8** que consiste en una isomerización del paladaciclobutano **C** a un sistema alquinilidenciclopropánico, **B**, seguida de un mecanismo metaloénico que conduce al biciclo **D**, común con el que aparece en la **Ruta 7**.



La mayoría de los intermedios encontrados en este estudio han sido ya descritos en el apartado 5.2 de este capítulo, por ser comunes con los obtenidos a partir de los alquinilidenciclopropanos estudiados anteriormente. Los únicos intermedios novedosos son los correspondientes a la adición oxidante del $Pd(PH_3)_2$ en la posición distal del ciclopropano (*Mat. compl.*), y no presentan diferencias significativas con respecto a los que se han mostrado para el sistema que posee un grupo éster en el alquino. Las energías de cada etapa, así como del producto final en cada caso, se muestran en la Tabla 5. Si tenemos en cuenta la energía libre de Gibbs en los tres nuevos sistemas estudiados ($R = H, R = TMS$ y $R = CH_2OH$), la **Ruta 8** puede descartarse en función de las elevadas barreras energéticas que presenta la etapa metaloénica (**ET BD**, cuando el Pd se coordina con dos fosfinas y

ET B'D', cuando una sola fosfina está coordinada con el metal) frente a la carbometalación (**ET C'D'**), etapa limitante en la **Ruta 7**. Así pues, el mecanismo de Lautens¹¹¹ puede considerarse el más favorable para los sistemas estudiados, independientemente de los sustituyentes en el alquino.

Cuando la adición oxidante del Pd(PH₃)₂ se lleva a cabo con el Pd coordinado con dos PH₃ (**ET JC**), el alquino está alejado del metal, por lo que sus sustituyentes no afectan a la reacción y apenas se aprecian variaciones en la energía. En cambio, cuando la adición oxidante se produce con el alquino coordinado al metal (**ET JC'**), la energía de esta etapa se ve afectada por los sustituyentes del triple enlace. Si comparamos la energía libre de Gibbs (cálculos SP) para distintos sustituyentes en el alquino, se observa que la barrera energética más baja (27.8 kcal/mol) la presenta el sistema que posee un grupo éster en el alquino. A continuación, la siguiente barrera energética más baja corresponde al alquino terminal (29.2 kcal/mol), seguido del alcohol metílico (30.2 kcal/mol) y del grupo TMS (31.2 kcal/mol).

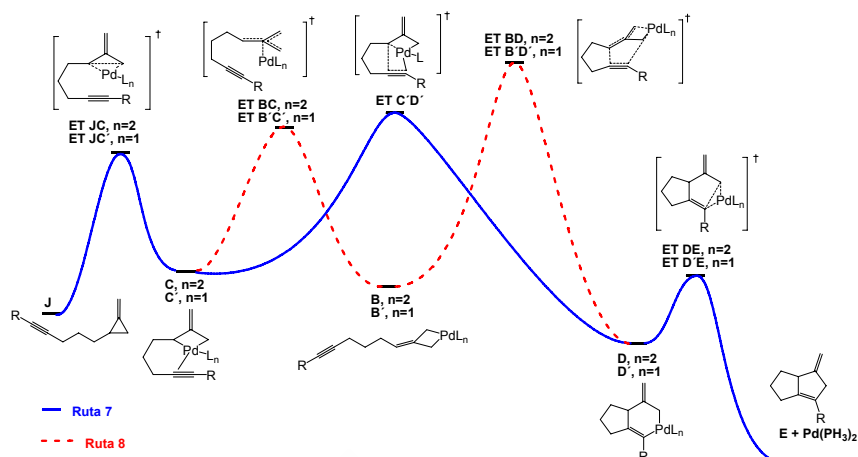
La misma tendencia se repite en la eliminación reductora, tanto para una coordinación del Pd con dos PH₃ (**ET DE**) como con una sola PH₃ (**ET D'E**) siendo en todos los casos, los valores de la barrera energética de esta etapa muy inferiores a los de la etapa limitante del mecanismo (la carbometalación, **ET C'D'**).

Los valores de la energía libre de Gibbs (cálculos SP) para la etapa de carbometalación (**ET C'D'**), la limitante del mecanismo, muestran que, de nuevo, el alquino sustituido con un grupo éster es el que presenta la energía más baja (28.1 kcal/mol). A continuación le sigue el alquino sustituido con un alcohol metílico y el alquino terminal (31.4 y 31.3 kcal/mol, respectivamente), y por último el alquino sustituido con un grupo TMS, presenta la barrera energética más elevada (35.3 kcal/mol).

Para todos los sistemas metilenciclopropánicos estudiados, la reacción es exotérmica. La que desprende una mayor energía (en términos de ΔG , cálculos SP) es la correspondiente al sistema que posee un éster en el alquino (-51.1 kcal/mol), seguida de los sistemas con un alquino terminal (-48.0 kcal/mol), un alcohol metílico en el alquino (-46.5 kcal/mol) y un grupo TMS (-35.8 kcal/mol).

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

Tabla 5: ΔE , ΔH y ΔG para las distintas etapas del mecanismo de los metilenciclopropanos con distintos sustituyentes en el alquino^a



	R = H	R = TMS	R = CH ₂ OH	R = CO ₂ Me
ET JC (adición oxidante, 2PH ₃)	E = 18.7 (21.1) H = 19.1 (21.5) G = 30.2 (32.6)	E = 18.8 (20.8) H = 19.1 (21.1) G = 30.7 (32.8)	E = 18.7 (20.9) H = 19.1 (21.3) G = 30.6 (32.8)	E = 19.2 (21.9) H = 19.5 (22.1) G = 31.1 (33.8)
ET JC' (adición oxidante, 1PH ₃)	E = 21.2 (24.8) H = 20.9 (24.5) G = 25.5 (29.2)	E = 22.7 (25.8) H = 22.6 (25.7) G = 28.1 (31.2)	E = 20.2 (24.3) H = 19.9 (24.0) G = 26.1 (30.2)	E = 18.5 (22.3) H = 18.2 (22.0) G = 24.0 (27.8)
ET C'D' (carbometalación)	E = 25.3 (25.8) H = 24.2 (24.7) G = 30.7 (31.3)	E = 28.8 (28.7) H = 27.9 (27.6) G = 35.4 (35.3)	E = 23.7 (24.4) H = 22.6 (23.3) G = 30.7 (31.4)	E = 20.5 (21.2) H = 19.5 (20.2) G = 27.4 (28.1)
ET DE (elimin. Reductora, 2PH ₃)	E = -18.1 (-10.2) H = -19.3 (-11.4) G = -3.5 (4.4)	E = 0.6 (7.6) H = -0.2 (6.8) G = 16.5 (23.5)	E = -16.5 (-7.9) H = -17.9 (-9.4) G = 0.8 (9.3)	E = -21.2 (-12.9) H = -22.3 (-14.0) G = -4.8 (3.5)
ET D'E (elimin. Reductora, 1PH ₃)	E = -14.2 (-6.1) H = -15.4 (-7.2) G = -9.6 (-1.5)	E = 0.6 (7.7) H = -0.3 (6.8) G = 6.5 (13.6)	E = -11.7 (-3.0) H = -12.9 (-4.2) G = -5.3 (3.4)	E = -16.7 (-7.9) H = -17.8 (-9.0) G = -10.4 (-1.7)
E (producto final)	E = -56.5 (-50.2) H = -58.0 (-51.7) G = -54.3 (-48.0)	E = -44.3 (-39.2) H = -33.8 (-40.6) G = -40.9 (-35.8)	E = -56.3 (-50.3) H = -57.8 (-51.7) G = -52.5 (-46.5)	E = -61.3 (-55.1) H = -62.7 (-56.6) G = -57.3 (-51.1)

ET BC (isomerización, 2PH ₃)	E = 17.7 (13.6) H = 17.2 (13.4) G = 31.5 (27.4)	E = 17.7 (13.4) H = 17.2 (12.9) G = 32.1 (27.8)	E = 17.7 (13.6) H = 17.2 (13.1) G = 31.8 (27.7)	E = 17.5 (13.4) H = 17.0 (13.0) G = 31.5 (27.4)
ET B'C' (isomerización, 1PH ₃)	E = 24.9 (24.3) H = 24.3 (23.7) G = 30.6 (30.0)	E = 27.9 (27.0) H = 27.3 (26.4) G = 34.7 (33.7)	E = 26.8 (26.9) H = 26.3 (26.3) G = 33.6 (33.6)	E = 27.3 (27.3) H = 26.8 (26.8) G = 33.8 (33.7)
ET BD (metaloeno, 2PH ₃)	E = 22.3 (24.6) H = 21.4 (23.7) G = 37.0 (39.3)	E = 25.9 (28.2) H = 25.0 (27.2) G = 42.9 (45.2)	E = 19.5 (23.3) H = 18.1 (21.9) G = 37.6 (41.5)	E = 7.6 (10.5) H = 6.2 (9.1) G = 25.8 (28.7)
ET B'D' (metaloeno, 1PH ₃)	E = 29.5 (33.4) H = 28.8 (32.7) G = 34.5 (38.4)	E = 30.9 (34.3) H = 30.2 (33.6) G = 37.3 (40.6)	E = 26.7 (33.1) H = 25.7 (32.0) G = 34.0 (40.4)	E = 16.3 (21.4) H = 15.4 (20.4) G = 23.5 (28.6)

^a Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema J + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

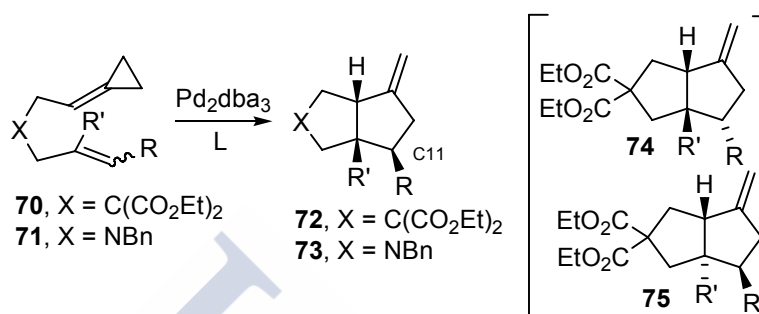
Conclusiones

Estos resultados no explican totalmente el comportamiento experimental observado por los derivados metilenciclopropánicos (esquema 78, pág. 128). Es posible justificar que uno de los sistemas que conduce a mejores resultados sea el que posee un grupo éster en el alquino, ya que es el que presenta unas barreras energéticas más bajas para todas las etapas del mecanismo, y con el que se desprende una mayor energía en la formación del cicloaducto. No es posible justificar, sin embargo, por qué los sistemas que poseen un alquino terminal y un grupo TMS en el triple enlace no conducen a buenos resultados experimentales, ya que las energías obtenidas para estos casos no son muy diferentes a las del sistema que posee un grupo éster o un alcohol metílico en el alquino, y son del mismo orden que las que se encontraron para los alquilidenciclopropanos, que conducen al cicloaducto deseado. Por lo tanto, una posible explicación pudiera ser que existan mecanismos competitivos de descomposición, más favorables energéticamente que los que hemos encontrado. El que, cuando en el alquino está presente un grupo TMS, la reacción parezca envenenarse y no se complete hasta añadir un 40 % de catalizador, parece sugerir que pudiera estar formándose un producto que inactive el catalizador, o lo descomponga.¹²² Quizá, cuando el Pd está coordinado con un alquino deficiente en electrones, la especie activa se estabilice e impida los procesos de descomposición del catalizador. De todas formas, deben seguir realizándose estudios experimentales para poder confirmar estas hipótesis.

¹²² Gulías, M. Mascareñas, J. L. Tesis doctoral: *Nuevos Métodos de Ciclación y Cicloadición Basados en Catálisis Organometálica*, 2006.

7. ESTUDIO TEÓRICO DEL MECANISMO DE LA CICLOADICIÓN [3+2] DE SISTEMAS ALQUILIDENCILOPROPÁNICOS CON ALQUENOS CATALIZADA POR Pd

En vista de los resultados obtenidos en el caso de la cicloadición [3+2] de derivados ciclopropánicos con alquinos, decidimos estudiar a continuación el mismo problema mecanístico, pero para el caso en que la reacción tiene lugar con alquenos en vez de alquinos (esquema 103).



Esquema 103

El haber encontrado un mecanismo, en el caso de los alquinos, que conduce a intermedios de tipo zwitteriónico, nos hizo pensar que esa podría ser una posibilidad para explicar la epimerización en el carbono que soporta el grupo éster, observada experimentalmente cuando la cicloadición se lleva a cabo con alquenos que poseen un grupo éster en configuración *cis* (tabla 4, pág 137).^{121,122} Si estos sistemas pudiesen experimentar una ciclación tipo Michael, y dar lugar a un intermedio zwitteriónico, la planaridad del enolato presente en dicho intermedio explicaría que la estereoquímica del alqueno de la sustancia de partida no se conserve en el producto final, en algunos de los casos.

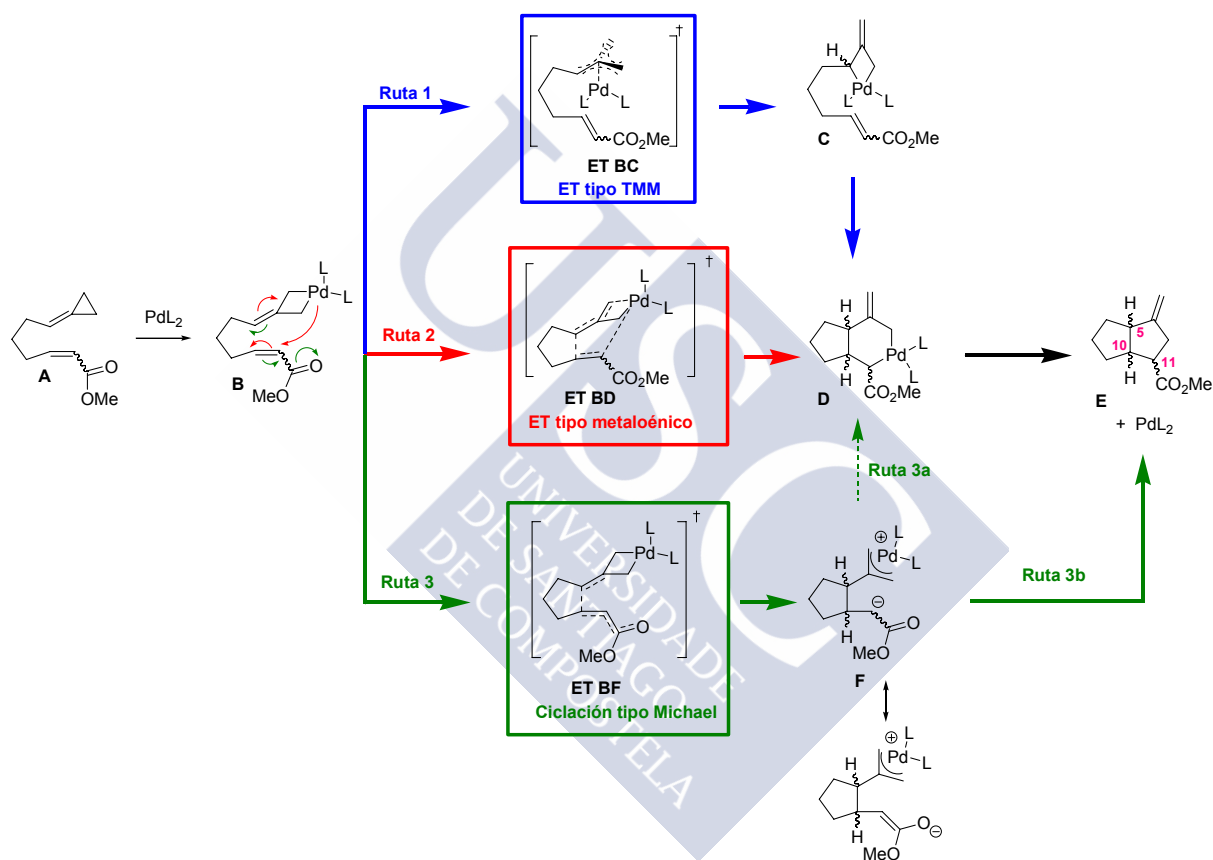
El estudio teórico se llevó a cabo para los sistemas que poseen un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis* y *trans*, considerando, además, para cada caso, la fusión *cis* y *trans* entre los anillos formados. En la parte final del trabajo, también se estudió un sistema que presenta un alqueno terminal, con el objetivo de analizar la influencia del sustituyente en el doble enlace.

Como punto de partida, se propusieron tres posibles rutas mecanísticas para la cicloadición [3+2] de los alquenilidenciclopropanos sustituidos con un grupo éster en la posición terminal del alqueno (esquema 104). En todas ellas, la primera etapa, consistiría en una adición oxidante del PdL₂ en la posición distal del ciclopropano para dar lugar al paladaciclobutano **B**. En la **Ruta 1**, este metalaciclo podría

¹²¹ Gulías, M.; García-Fandiño, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 384.

¹²² Gulías, M. Mascareñas, J. L. Tesis doctoral: *Nuevos Métodos de Ciclación y Cicloadición Basados en Catálisis Organometálica*, **2006**.

evolucionar al intermedio **C**, mediante un mecanismo tipo Pd-TMM (**ET BC**) análogo al estudiado en los sistemas que poseen un alquino en lugar de un alqueno. Una carbometalación, seguida de una eliminación reductora conducirían al cicloaducto final, **E**. Otra posibilidad sería que el paladaciclobutano **B** obtenido en la primera etapa evolucionase a través de un mecanismo de tipo metaloénico (**ET BD**), dando lugar directamente al sistema bicíclico **D** (**Ruta 2**). Por último, también podría ocurrir que el metalaciclo **B** experimentase una ciclación tipo Michael, obteniéndose un intermedio de tipo zwitteriónico, **F** (**Ruta 3**), que podría evolucionar, bien al sistema bicíclico **D** por ataque del carbono del enolato al Pd (**Ruta 3a**), o directamente al producto final mediante una adición nucleófila del enolato sobre el π -alilo (**Ruta 3b**).



Esquema 104

Nomenclatura

Por analogía con el estudio de la cicloadición de derivados alquínidenciclopropánicos, utilizaremos la misma nomenclatura que hemos utilizado para aquellos sistemas. Así, utilizaremos la nomenclatura “*prima*” cuando el Pd esté coordinado con una única fosfina, en los casos en los que exista un intermedio análogo en donde sea posible la coordinación del metal con dos fosfinas. Los subíndices “*cis*” o “*trans*” para un determinado sistema indican si el sustituyente en el alqueno (el grupo éster) está en configuración *cis* o *trans*, respectivamente. El

subíndice “**cfc**” indica que el intermedio presenta una estereoquímica que proviene de una sustancia de partida con el grupo éster en el alqueno, en configuración *cis* (**c**) y cuya fusión entre los anillos formados (o que van a formarse) es *cis*, es decir, los hidrógenos de los carbonos C5 y C10 están en *cis* (**fc**). De esta forma, la primera letra del subíndice se refiere a la configuración del éster en el alqueno de partida y las dos últimas al tipo de fusión en el intermedio formado o que va a formarse. Así pues, los subíndices “**cft**”, “**ffc**” y “**fft**” serán intrepetados de la misma forma.

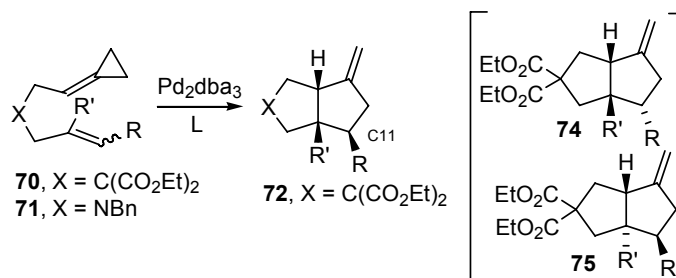
7.1. SISTEMAS QUE POSEEN UN ÉSTER EN EL ALQUENO, EN CONFIGURACIÓN *CIS*

Los resultados experimentales observados para los compuestos que poseen un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis*, dependen en gran medida del ligando empleado (Tabla 6).^{121,122} Cuando la reacción se lleva a cabo utilizando ligandos triisopropilfosfito (entradas 1,3,4), se obtiene un producto mayoritario (**72a**, **72b** y **72d**), con fusión *cis* entre los anillos, que no conserva la estereoquímica en el alqueno del producto de partida, sino que se ha producido una epimerización en el carbono C11. Cuando se emplea un ligando más voluminoso, el tris(2,4-di-*tert*-butilfenil) fosfito (**76**), la cicloadición da lugar a dos productos (entrada 2): uno de ellos, mayoritario (**74a**), que presenta una fusión *cis* entre los anillos formados, y otro producto (**75a**), en una pequeña proporción, con fusión *trans* entre dichos anillos; en ambos casos, se mantiene la estereoquímica del producto de partida, es decir, no se observa epimerización en el carbono C11. Se ha comprobado experimentalmente que el tratamiento del cicloaducto **74** con el catalizador de Pd, en las condiciones de reacción, no conduce a su isómero **72**, por lo que la epimerización en el carbono que soporta el grupo éster debe producirse en el transcurso de la reacción, en alguna etapa del mecanismo. En un principio dicha epimerización podría resultar extraña y difícil de explicar, pero el descubrimiento de intermedios de tipo zwitteriónico en la cicloadición [3+2] de derivados alquinilidenciclopropánicos con un grupo éster en el alquino nos hizo pensar que la obtención de los cicloaductos de tipo **72** podría justificarse si los zwitteriones también pudiesen formarse en el caso de los sistemas que presentan un grupo éster en el alqueno, debido a la presencia del enolato, que en rigor es plano, en dichos intermedios.

¹²¹ Gulías, M.; García-Fandiño, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 384.

¹²² Gulías, M. Mascareñas, J. L. Tesis doctoral: *Nuevos Métodos de Ciclación y Cicloadición Basados en Catálisis Organometálica*, **2006**.

Tabla 6. Resultados experimentales obtenidos para la cicloadición [3+2] de sistemas alquenilidenciclopropánicos con un grupo éster en configuración *cis*.^a



Entrada	Comp.	R	R'	L	Producto	Rendimiento
1	70a-Z	CO ₂ Et (Z)	H	P(OiPr) ₃	72a	72%
2	70a-Z	CO ₂ Et (Z)	H	76^b	74a+75a	87% (5.3:1)
3	70b-Z	COMe (Z)	H	P(OiPr) ₃	72b	78%
4	70d-Z	CO ₂ Et (Z)	Me	P(OiPr) ₃	72d+74d	83% (5:1)

[a] La reacción se llevó a cabo en dioxano (50 mM), a reflujo y utilizando Pd₂(dba)₃ (6%) y L (20%) [b] **76**: Tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito.

Para llevar a cabo el estudio teórico se empleó la misma metodología computacional que para los sistemas análogos con alquinos. Como modelo para los alquenilidenciclopropanos se utilizó el ciclopropiliden-2-heptenoato de metilo, y PH₃ como ligando. A pesar de no haberse realizado cálculos teóricos con los ligandos reales, la construcción del modelo con el más voluminoso, el tris(2,4-di-*tert*-butilfenil) fosfito (**76**), sugiere que dicho ligando es demasiado grande como para que el mecanismo pueda tener lugar con el Pd coordinado con dos de ellos. Este fosfito presenta un volumen estérico considerablemente superior al de la mayoría de los ligandos de P (ángulo cónico 215° en estado sólido),¹³⁶ por lo que es probable que la coordinación del Pd con dos ligandos de este tipo resulte difícil. Además, experimentalmente se ha comprobado que los mejores resultados se obtienen cuando la proporción de ligando/metal es de 1:1. El disolvente podría jugar un papel muy importante en la coordinación del Pd, disminuyendo la energía de los intermedios en donde el metal está coordinado con un único fosfito.

La primera etapa, común a todas las alternativas mecanísticas planteadas (esquema 104) consiste en una adición oxidante del complejo de Pd en la posición distal del alquenilidenciclopropano, a través del estado de transición **ET AB_{cis}** para conducir al intermedio **B_{cis}**. Las geometrías y energías son similares a las obtenidas con el resto de los sistemas estudiados (figura 87).

¹³⁶ Crous, R.; Datt, M.; Foster, D.; Bennie, L.; Steenkamp, C.; Huyser, J.; Kirsten, L.; Steyl, G.; Roodt, A. Dalton Trans. **2005**, 1108.

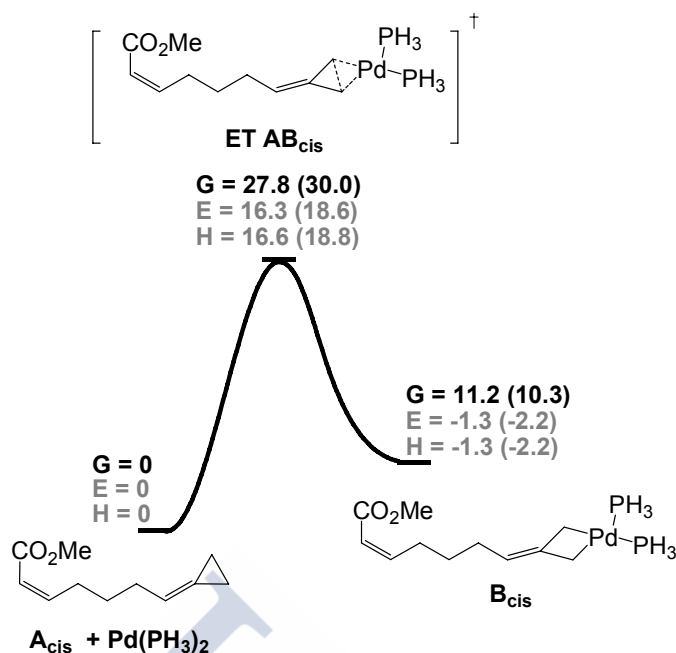


Figura 87: Coordenada de reacción para la adición oxidante del $Pd(PH_3)_2$ en la posición distal del ciclopropano, con el sistema que presenta un éster en el alqueno, en configuración *cis*. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $A_{cis} + Pd(PH_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

7.1.1. Ruta 1: Isomerización vía TMM

El intermedio B_{cis} podría evolucionar al intermedio paladacíclico C_{cfc} , a través de un estado de transición de tipo TMM (figura 88). Si el Pd se coordina con dos fosfinas, este proceso se producirá a través del estado de transición $ET BC_{cfc}$. Si el Pd se coordina con una única PH_3 , pueden darse dos posibilidades, que la isomerización se produzca a través del estado de transición $ET B'C'_{cfc}$ conduciendo a intermedios C'_{cfc} que evolucionarán hacia una fusión *cis* en producto final, o bien a través del estado de transición $ET B'C'_{cft}$ conduciendo a intermedios C'_{cft} , que evolucionarán hacia la fusión *trans* en cicloaducto.

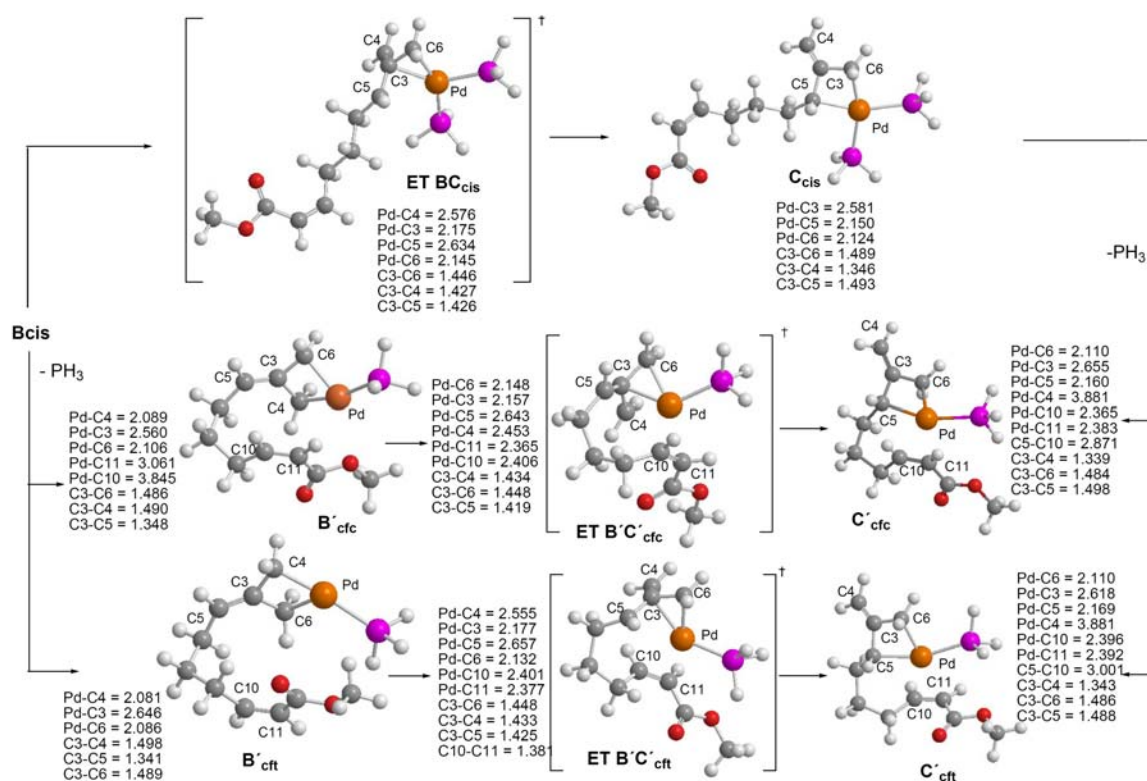


Figura 88: Intermedios encontrados para la isomerización de **B_{cis}** a sistemas de tipo **C_{cfc}** o **C_{cft}**, cuando el Pd se coordina con una o con dos fosfinas, para el sistema que presenta un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis*. Las distancias están dadas en Å.

Los intermedios de tipo **C'**, comunes con los obtenidos a partir de derivados metilenciclopropánicos, reaccionarán a través de una carbometalación para dar lugar al sistema bicíclico de tipo **D**. Nos encontramos, de nuevo, con dos posibilidades, los intermedios **C_{cfc}** evolucionarán mediante el estado de transición **ET C'D_{cfc}**, para dar lugar al sistema bicíclico **D_{cfc}**, en donde la fusión entre los anillos formados es *cis*, y los intermedios **C_{cft}** evolucionarán a través del estado de transición **ET C'D_{cft}** conduciendo a la formación del sistema bicíclico **D_{cft}**, en donde la fusión de los anillos es *trans* (figura 89). A continuación se podría producir una coordinación del Pd con otra fosfina en los intermedios **D_{cfc}** y **D_{cft}**, para dar lugar a los sistemas **D_{cfc}** y **D_{cft}**, respectivamente.

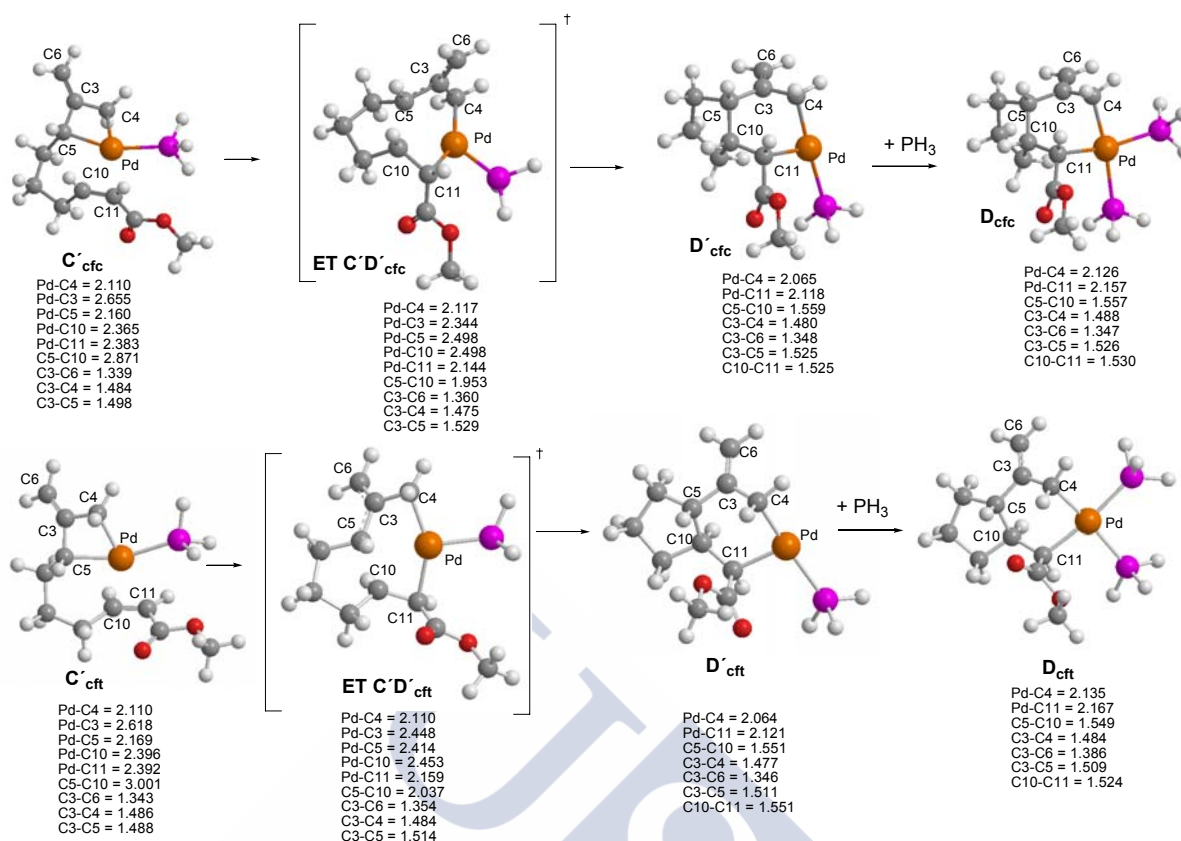


Figura 89: Intermedios encontrados para la etapa de carbometalación con el sistema que presenta un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis*, conduciendo a una fusión *cis* o *trans* entre los anillos formados. Las distancias están dadas en Å.

Por último, una eliminación reductora sobre el sistema bicíclico **D_{cfc}** o **D_{cft}**, conduciría al producto final **E_{cfc}**, que presenta una fusión *cis* entre los anillos formados, pudiéndose llevar a cabo el proceso con una coordinación del Pd con dos fosfinas, a través del estado de transición **ET DE_{cfc}** o con una fosfina, a través del **ET D'E_{cfc}** (figura 90). Las geometrías para ambos estados de transición son bastante similares, aunque puede apreciarse que los carbonos C4 y C11 se encuentran más cerca cuando el metal se coordina con una única PH₃, siendo en ese caso dicha distancia de 2.065 Å, y pasando a 2.147 Å cuando dos ligandos se coordinan al Pd. También la distancia del metal a los carbonos C4 y C11 es ligeramente superior en el caso de que el metal se coordine con ambas fosfinas, lo que sugiere que el impedimento estérico que introduce el segundo ligando es el responsable del aumento de las distancias mencionadas.

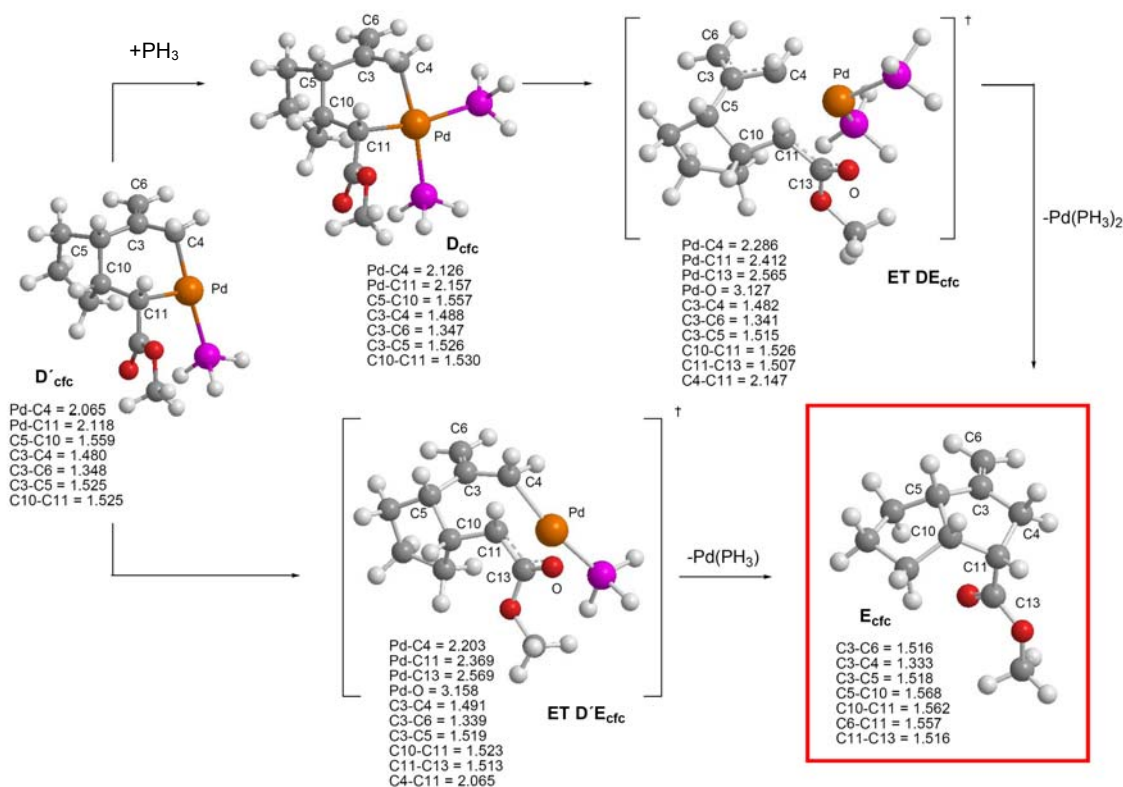


Figura 90: Intermedios encontrados para la eliminación reductora con una o dos PH_3 coordinadas al Pd con el sistema que presenta un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis*, conduciendo a una fusión *cis* en el producto final. Las distancias están dadas en Å.

De forma análoga, una eliminación reductora sobre el sistema bicíclico **D'cft** o **Dcft**, conduciría al cicloaducto **E'cft**, que presenta una fusión *trans* entre los anillos formados (figura 91). Al igual que ocurría en la fusión *cis*, los carbonos C4 y C11 se encuentran más próximos en el estado de transición **ET D'E'cft**, en donde el Pd se coordina con una única PH_3 , siendo la distancia entre ellos de 2.117 Å, mientras que en el estado de transición **ET DEcft**, en donde la coordinación del metal es con dos ligandos, dicha distancia aumenta aproximadamente 0.1 Å. También las distancias del Pd a los carbonos C4 y C11 son un poco mayores cuando el metal está coordinado con dos fosfinas.

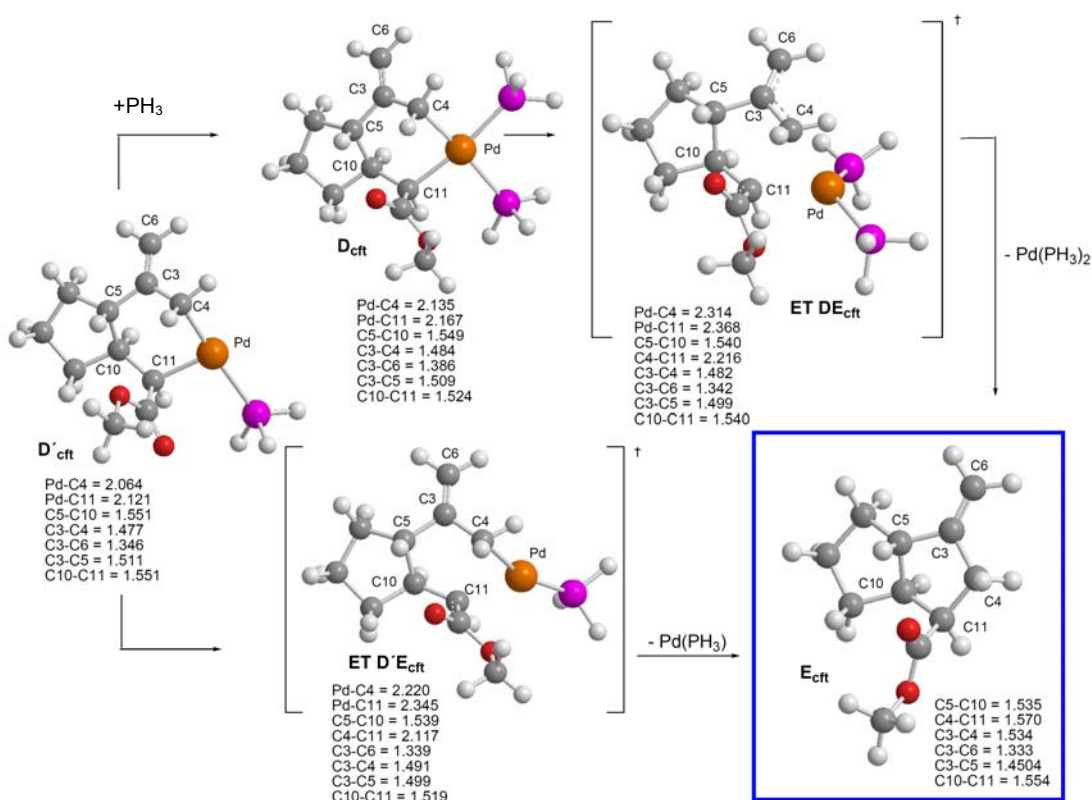


Figura 91: Intermedios encontrados para la eliminación reductora con una o dos PH_3 coordinadas al Pd, con el sistema que presenta un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis*, conduciendo a una fusión *trans* en el cicloadducto. Las distancias están dadas en Å.

A pesar de no haberse estudiado computacionalmente, por la dificultad que ello implica, no podría descartarse, *a priori*, la posibilidad de que el intermedio de tipo **D** experimentase una β -eliminación de H, para dar lugar a un hidruro de Pd con la olefina coordinada. Una posterior inserción 1,2 del alqueno en el enlace Pd-H por la cara opuesta daría lugar al epímero del producto que cabría esperar. Aunque el intermedio de tipo **D** es algo rígido, es un σ -alilo que podría equilibrarse con un π -alilo, más flexible, lo que facilitaría la β -eliminación.

Las energías de los intermedios encontrados en la **Ruta 1** para dar lugar a una fusión *cis* o *trans* en el cicloadducto final, considerando que el Pd puede coordinarse con dos fosfinas (figura 92) muestran que la etapa limitante en ambos casos sería la carbometalación (**ET C'D'cfc** o **ET C'D'cft** para la fusión *cis* o *trans*, respectivamente), aunque en el caso de la fusión *cis*, la eliminación reductora (**ET DEcfc**) presenta una energía libre de Gibbs muy similar a la de dicha etapa (cálculos SP). Es de destacar que los cálculos Single Point disminuyen los valores de las energías encontradas con la base menos sofisticada para el caso de la isomerización a través de un estado de transición tipo TMM (**ET BCcis**), mientras que

aumentan los de las energías de la etapa de eliminación reductora (**ET DE_{cfc}** y **ET DE_{ctt}**). Desde el punto de vista cinético, el mecanismo que conduce a la fusión *trans* entre los anillos formados está ligeramente favorecido, ya que la etapa limitante, la carbometalación (**ET C'D'_{ctt}**), presenta una energía 1,6 kcal/mol menor en ese caso (en términos de ΔG , cálculos SP). En cambio, desde el punto de vista termodinámico, el cicloaducto más estable, es el que presenta una fusión *cis* entre sus anillos (**E_{cfc}**, 4.7 kcal/mol más estable, en términos de ΔG , cálculos SP).

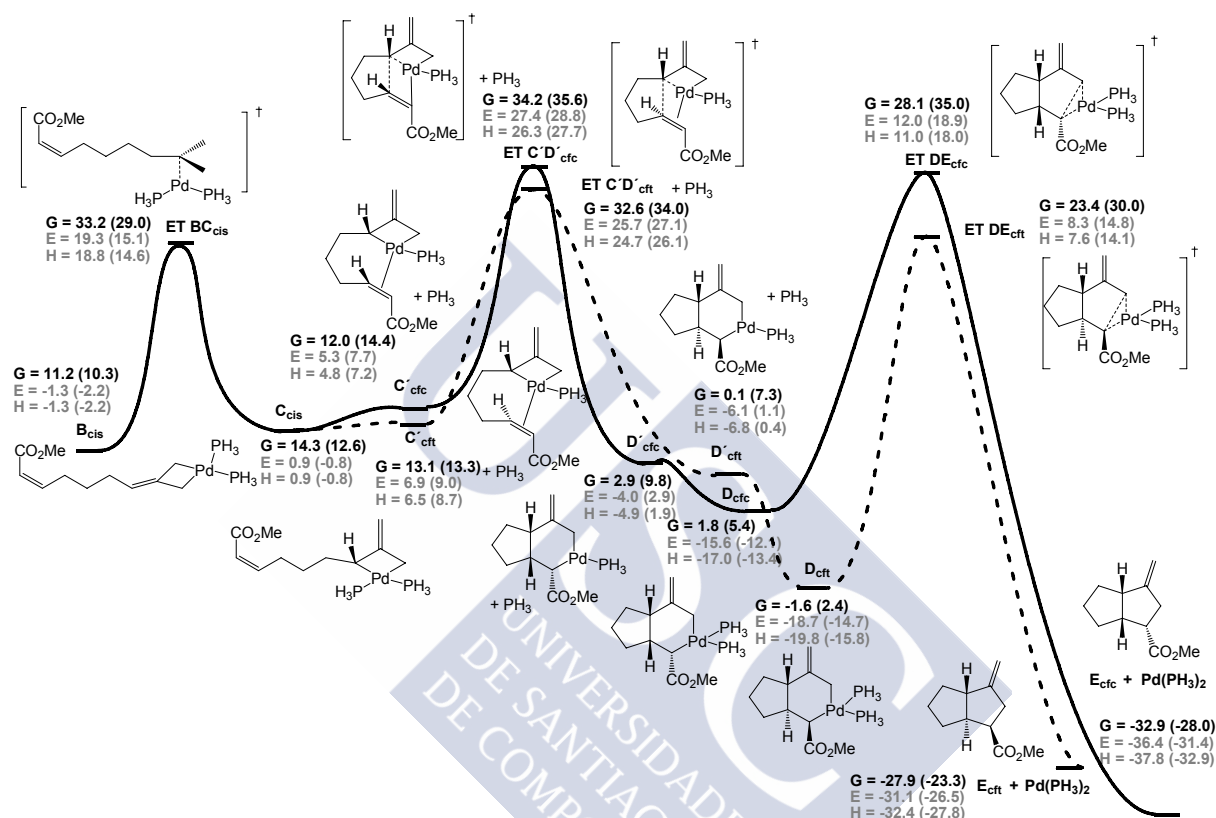


Figura 92: Coordenada de reacción para la **Ruta 1** con el sistema que presenta un éster en el alqueno, en configuración *cis*, para dar lugar al cicloaducto con fusión *cis* (línea continua) o *trans* (línea discontinua), cuando el Pd se coordina con dos PH_3 . Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_{cis}** + $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Si consideramos que el Pd se coordina con una sólo PH_3 en todo el proceso, el resultado es ligeramente diferente (figura 93). En el caso del mecanismo que conduce a una fusión *cis* en el cicloaducto, las etapas limitantes podrían ser la isomerización (**ET B'C'_{cfc}**) o la carbometalación (**ET C'D'_{cfc}**), ya que ambas presentan energías similares (en términos de ΔG , cálculos SP). Para el mecanismo que conduce a una fusión *trans* en el cicloaducto, la etapa que posee una mayor barrera energética es la isomerización a través del mecanismo tipo TMM (**ET B'C'_{ctt}**). Estos resultados sugieren que existe una ligera preferencia por el

mecanismo que conduce a la fusión *cis*, tanto desde el punto de vista cinético, como termodinámico.

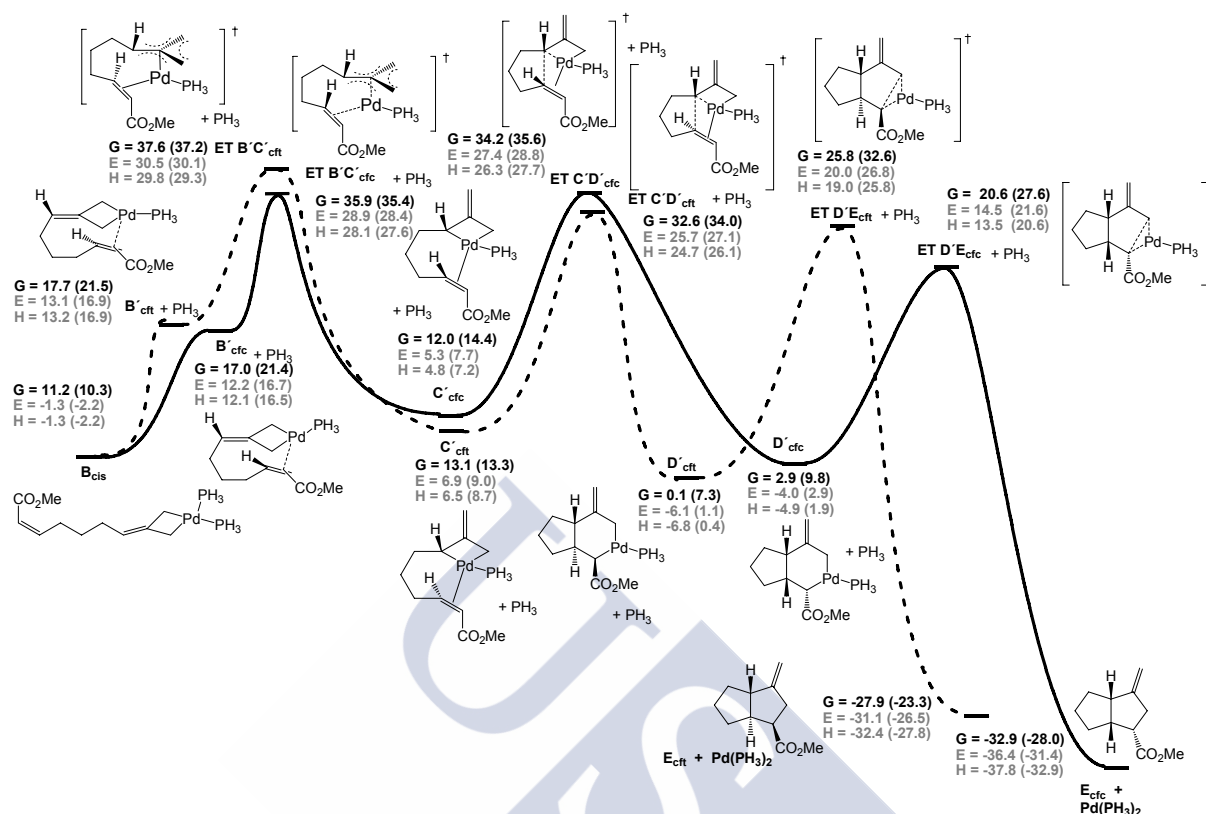


Figura 93: Coordenada de reacción para la **Ruta 1** con el sistema que presenta un éster en el alqueno, en configuración *cis*, para dar lugar al cicloaducto con fusión *cis* (línea continua) o *trans* (línea discontinua), cuando el Pd se coordina a una sola PH₃. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_{cis}** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

7.1.2. Ruta 2: Evolución metaloénica

Si el intermedio **B_{cfc}** evoluciona a través de un estado de transición de tipo metaloénico, en lugar de mediante una isomerización tipo TMM (**Ruta 2**, esquema 104, pág. 198), de nuevo podrían darse dos posibilidades, que dicho estado de transición conduzca a un intermedio en donde la fusión entre los anillos formados sea *cis* o *trans*. En el primer caso, el proceso tendrá lugar a través del estado de transición **ET BD_{cfc}** o **ET B'D'_{cfc}**, dependiendo de si el Pd se coordina con dos o una sola fosfina, respectivamente (figura 94). El estado de transición en el que el Pd está coordinado con dos ligandos (**ET BD_{cfc}**) está más próximo al producto final, como puede comprobarse si comparamos las distancias de los enlaces que se están formando y rompiendo en el mismo. Por ejemplo, el enlace entre los carbonos C5 y C10 presenta una distancia de 1.997 Å en el **ET BD_{cfc}**, mientras que en la estructura análoga donde el Pd se coordina con un único ligando (**ETB'D'_{cfc}**), esa distancia

es todavía de 2.255 Å. Lo mismo ocurre con los enlaces entre los carbonos C3-C5 y C10-C11; ambos han perdido más carácter de doble enlace en el estado de transición **ET BD_{cfc}** (1.429 y 1.426 Å, respectivamente) que en el **ET B'D'_{cfc}** (1.409 y 1.413 Å, respectivamente). Sin embargo, la distancia del Pd al carbono C11 es mucho más corta cuando el Pd se coordina con una única PH₃ (2.631 Å) que cuando la coordinación es con dos ligandos (3.008 Å). Esto podría deberse a que en el estado de transición **ET B'D'_{cfc}** existe una vacante en la esfera de coordinación del metal, que puede ser ocupada por el carbono C11. Es de destacar que también se ha encontrado un mecanismo metaloénico análogo a **ET B'D'_{cfc}** en donde el oxígeno del grupo carbonilo está coordinado con el Pd, presentando unas energías superiores (aproximadamente 5 kcal/mol más desfavorable para ΔG , ΔE y ΔH).

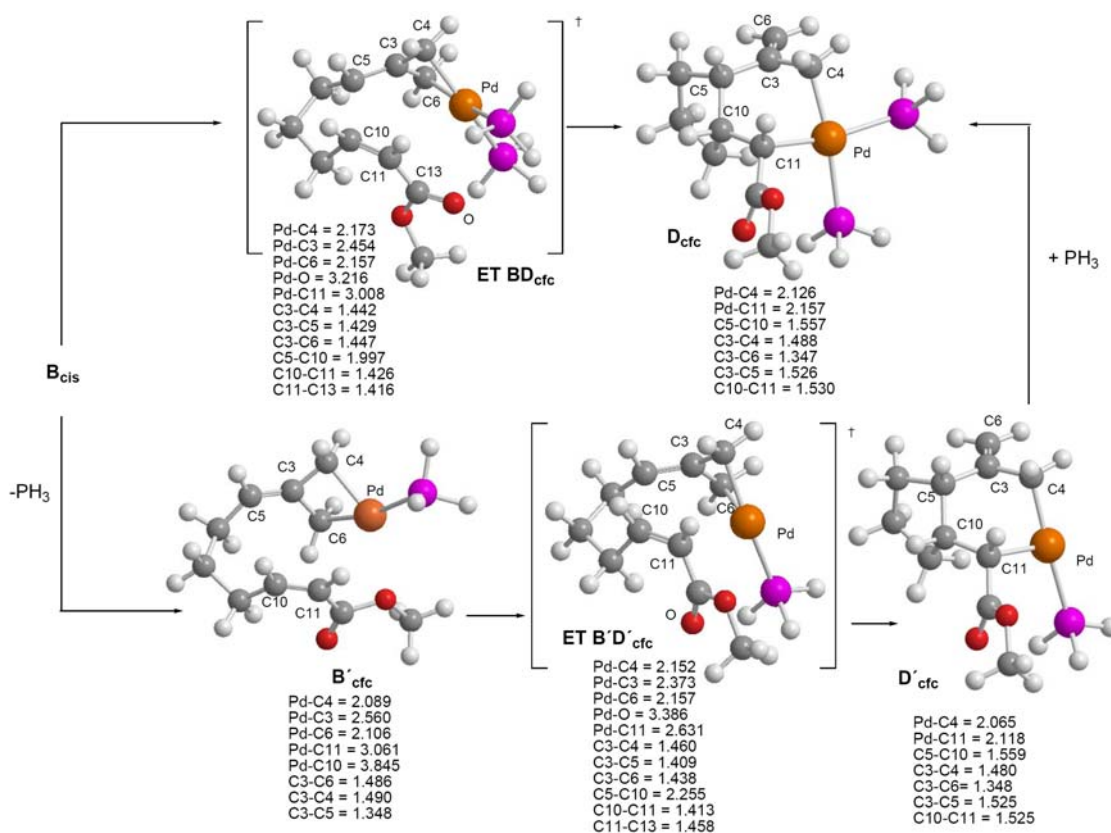


Figura 94: Intermedios encontrados para el mecanismo metaloénico con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis*, conduciendo al intermedio **D_{cfc}**, que presenta fusión *cis* entre sus anillos. Las distancias están dadas en Å.

La siguiente etapa sería la eliminación reductora para conducir al cicloaducto **E_{cfc}**, que conserva la stereoquímica del producto de partida, cuyos intermedios son los mismos que aparecen en la figura 90 (pág. 204). Las energías de todos los intermedios involucrados en la **Ruta 2** para el sistema que conduce a una fusión *cis* en el producto final (figura 95) muestran que las barreras energéticas son

bastante similares, con independencia del número de fosfinas coordinadas al metal, estando ligeramente favorecida la coordinación del metal con dos ligandos. Esta ruta no podría explicar la epimerización observada en el cicloaducto, a no ser, como se ha comentado anteriormente, que el intermedio bicíclico **D_{cfc}** experimente una β-eliminación de H seguida de una inserción 1,2 del alqueno en el enlace Pd-H por la cara opuesta.

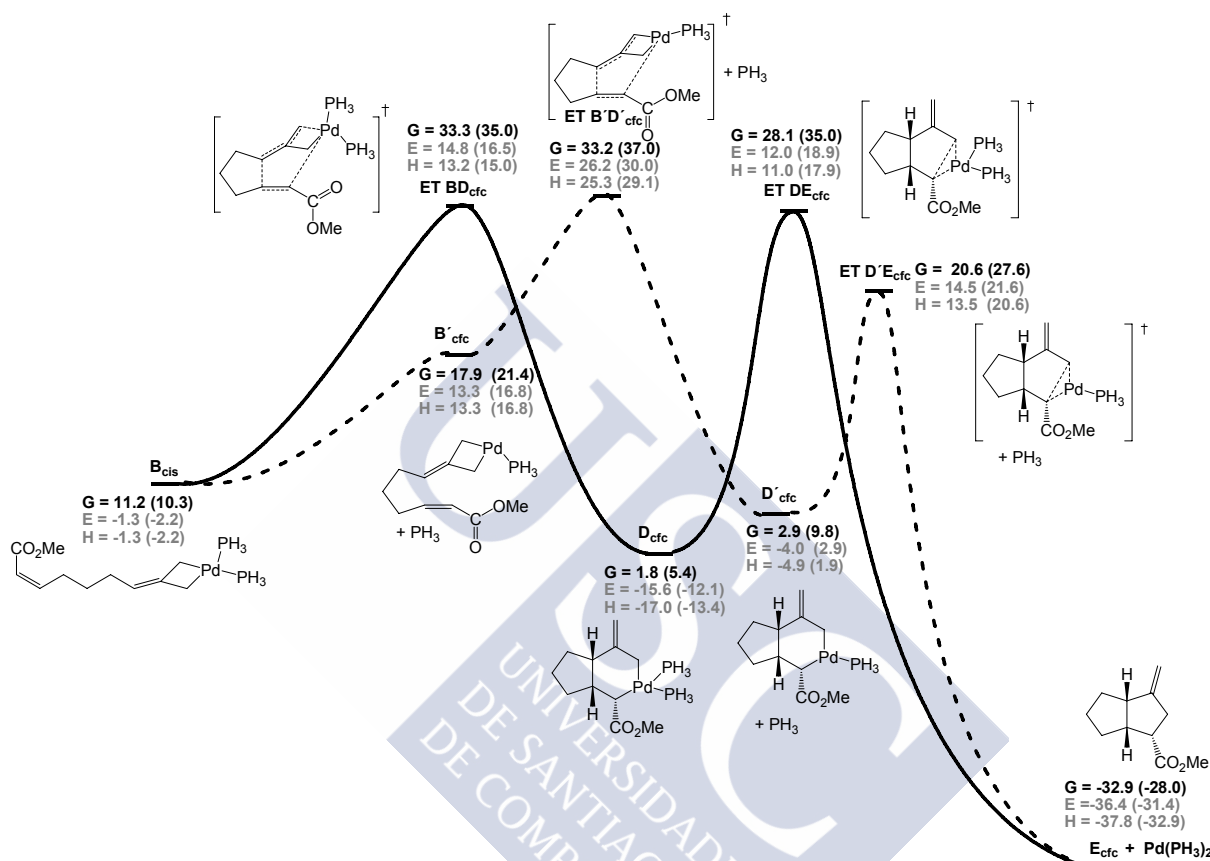


Figura 95: Coordenada de reacción para el mecanismo metaloénico (**Ruta 2**) con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis* para dar lugar al cicloaducto con fusión *cis* y sin epimerización. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_{cis}** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Además del mecanismo metaloénico que conduce al producto final con una fusión *cis* entre los anillos formados, también se ha estudiado el proceso análogo que conduce a una fusión *trans* en el cicloaducto (figura 96). De nuevo, puede apreciarse que en el estado de transición **ET BD_{cft}** el enlace C5-C10 (2.021 Å) es más corto que en el estado de transición análogo en donde la coordinación al Pd es con un solo ligando, **ET B'D_{cft}** (2.199 Å). Lo mismo ocurre con los enlaces entre los carbonos C3-C5 y C10-C11; ambos enlaces han perdido más carácter de doble enlace en el estado de transición **ET BD_{cft}** (1.409 y 1.411 Å, respectivamente) que en el **ET**

B'D_{cft} (1.395 y 1.399 Å, respectivamente). Sin embargo, como ocurría en el caso de la fusión *cis*, la distancia del Pd al carbono C11 es mucho más corta cuando el Pd se coordina con una única PH₃ (2.798 Å) que cuando la coordinación es con dos ligandos (3.264 Å).

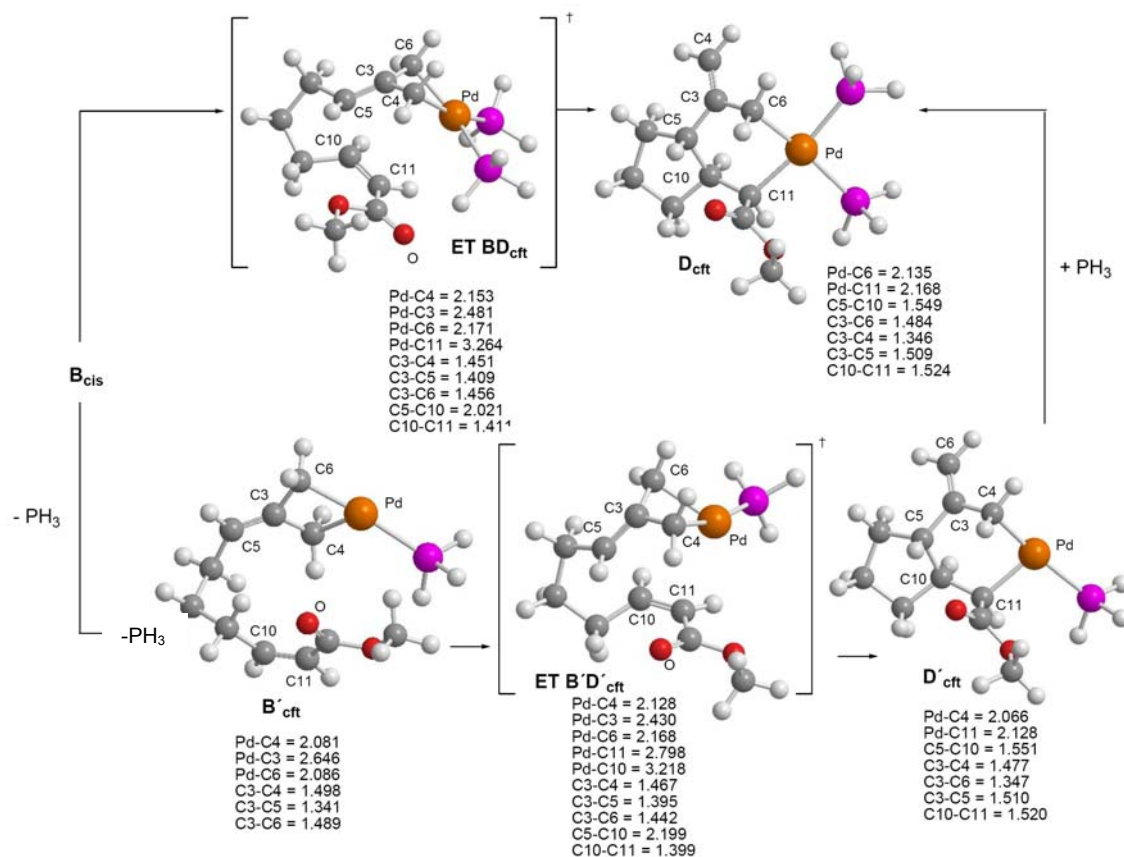


Figura 96: Intermedios encontrados para el mecanismo metaloénico con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis*, para dar lugar al intermedio **D_{cft}**, que presenta fusión *trans* entre los anillos. Las distancias están dadas en Å.

Los intermedios involucrados en la etapa final de la eliminación reductora son los mismos que se mostraron en la figura 91 (pág. 205). La representación de las energías de todos estos intermedios (figura 97) muestra, de nuevo, que la coordinación del metal con dos fosfinas es más favorable, siendo ahora la diferencia entre ambos procesos mucho mayor que en el caso del mecanismo que conduce al cicloaducto con fusión *cis* entre sus anillos.

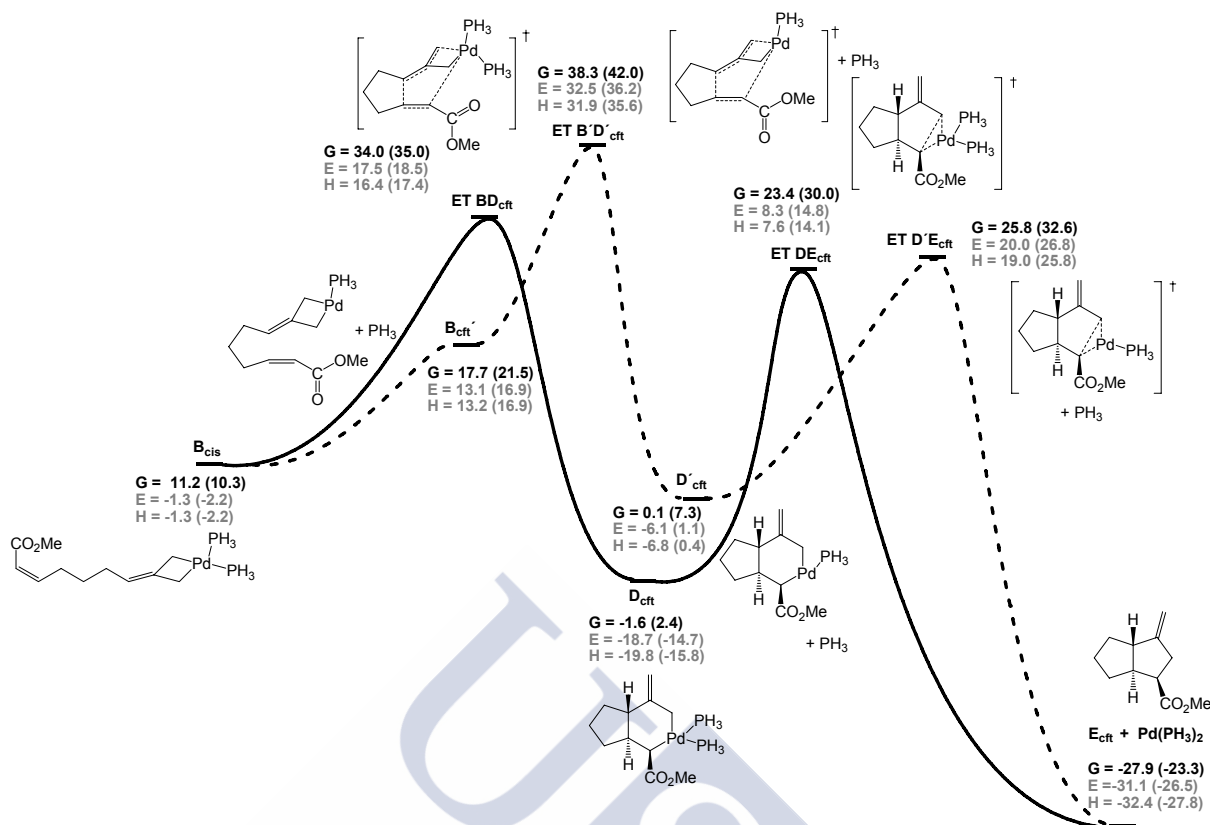


Figura 97: Coordenada de reacción para el mecanismo metaloenico (**Ruta 2**) con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis*, para dar lugar al cicloaducto con fusión *trans*, cuando el Pd se coordina a dos PH₃ (línea continua) o a una sola PH₃ (línea discontinua). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_{cis}** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

7.1.3. Ruta 3: Ciclación tipo Michael

El estudio de la **Ruta 3** para este sistema nos permitió encontrar un estado de transición de tipo Michael que conduce a intermedios zwiteriónicos, en donde los hidrógenos de los carbonos C5 y C10 están en *cis* (figura 98). Cuando el Pd se coordina con dos PH₃ la ciclación tipo Michael transcurrirá a través del estado de transición **ET BF_{cfc}**, mientras que si el metal se coordina con un solo ligando, el estado de transición correspondiente será el **ET B'F'_{cfc}**. Cuando una única fosfina está unida al metal, lo más favorable es que el oxígeno del carbonilo se coordine con el Pd (distancia Pd-O, 2.400 Å). En este caso, el carbono C11 ya no ocupa la posición vacante en la esfera de coordinación del metal, siendo la distancia del Pd a dicho carbono de 3.030 Å, por lo que es el oxígeno del carbonilo el que ocupa esa posición. Esto también se observa en el intermedio zwiteriónico **F'_{cfc}**, en donde el oxígeno está coordinado todavía más fuertemente al metal (distancia Pd-O, 2.177 Å).

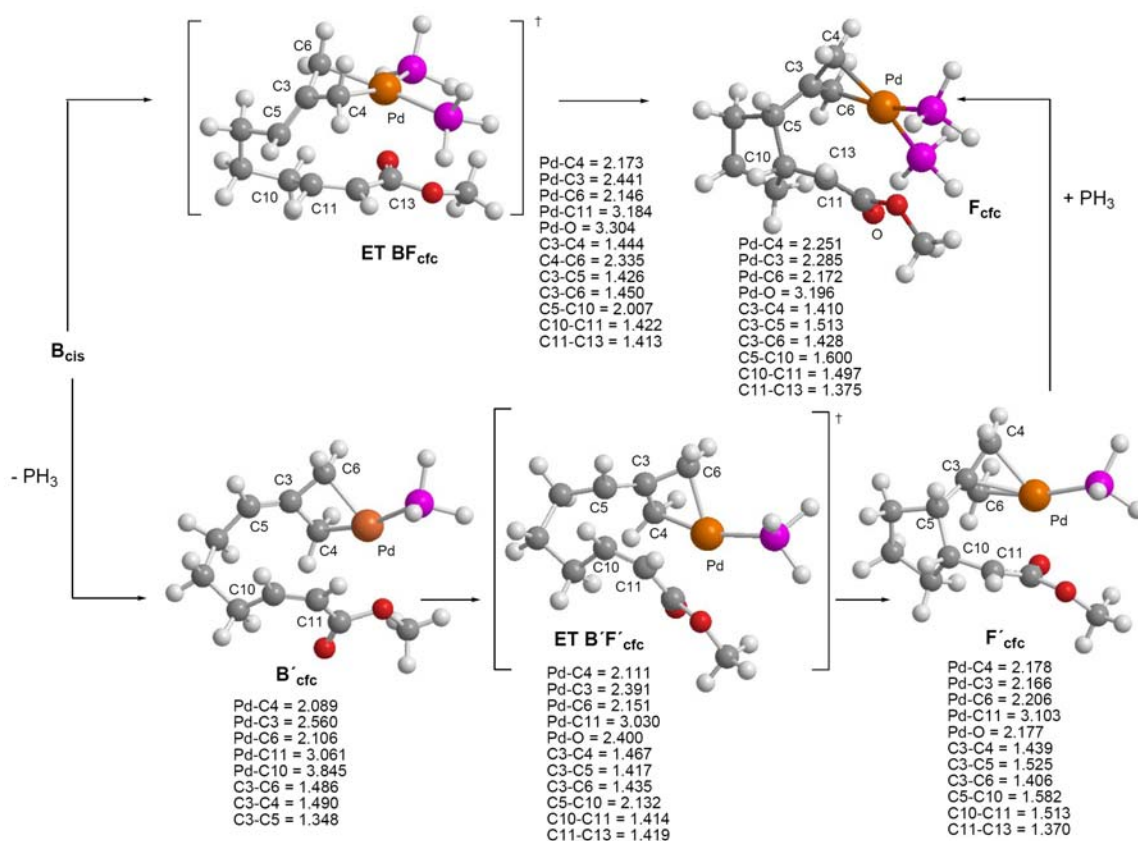


Figura 98: Intermedios encontrados para la **Ruta 3** con el sistema que presenta un éster en el alqueno, en configuración *cis*, y que conduce al intermedio zwiteriónico con fusión *cis*. Las distancias están dadas en Å.

La coordinación del metal con dos fosfinas hace que el proceso sea mucho más favorable que cuando un solo ligando está coordinado al Pd (figura 99). En ambos casos, la reacción global es endotérmica, lo que indica que el intermedio zwiteriónico obtenido, **F_{cfc}** o **F'_{cfc}**, es bastante inestable.

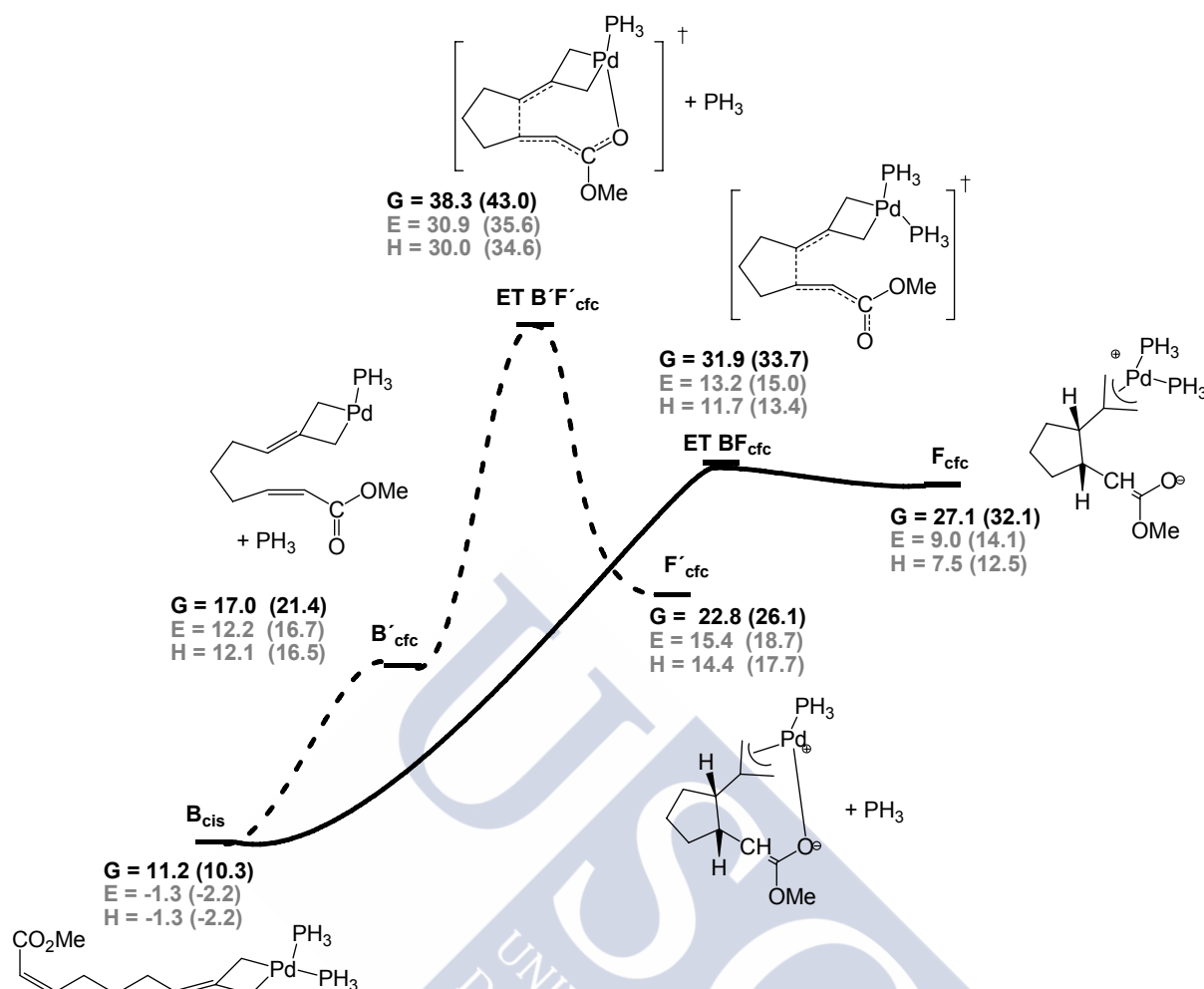


Figura 99: Coordenada de reacción para la **Ruta 3** con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis*, para dar lugar al intermedio zwitteriónico con fusión *cis*, cuando el Pd se coordina con dos PH_3 (línea continua) o con una PH_3 (línea discontinua). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_{\text{cis}} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Hasta el momento, no hemos podido encontrar mecanismos análogos, a través de esta ruta, que conduzcan a una fusión *trans* en el intermedio zwitteriónico. Se han encontrado algunos estados de transición cuya visualización de la frecuencia imaginaria haría pensar que se trata de las estructuras buscadas, pero los cálculos IRC de dichas estructuras muestran que se trata de estados de transición de tipo metaloénico, que poseen mayor energía que los ya encontrados para ese caso.

El intermedio zwitteriónico obtenido, F_{cfc} y F'_{cfc} es un π -alilo de Pd con un enolato, que formalmente es plano, por lo que la epimerización en el producto final sería muy fácil de explicar. Antes de abordar el estudio de la evolución de estos intermedios hacia el cicloaducto, compararemos las tres rutas vistas hasta el momento para los sistemas que poseen un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis*, las **Rutas 1, 2 y 3**.

7.1.4. Comparación entre las Rutas 1, 2 y 3

Para llevar a cabo la comparación entre las tres rutas estudiadas supondremos que para el caso de los ligandos triisopropilfosfito, el mecanismo tiene lugar con una coordinación del Pd con dos PH_3 , mientras que para los ligandos más voluminosos, los tris(2,4-di-*tert*-butilfenil) fosfitos, un solo ligando estará coordinado al metal. Así, si consideramos que el Pd se coordina con dos fosfinas (figura 100), el mecanismo más favorable que conduce a una fusión *cis* en el cicloaducto es el que transcurre a través de la **Ruta 3**, es decir, una ciclación tipo Michael para dar lugar a un intermedio zwitteriónico, F_{cfc} . La epimerización observada experimentalmente en el cicloaducto con los compuestos que poseen un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis* (cuando la reacción se lleva a cabo con ligandos triisopropilfosfito) podría explicarse mediante la existencia de este tipo de intermedios, como veremos en el siguiente apartado.

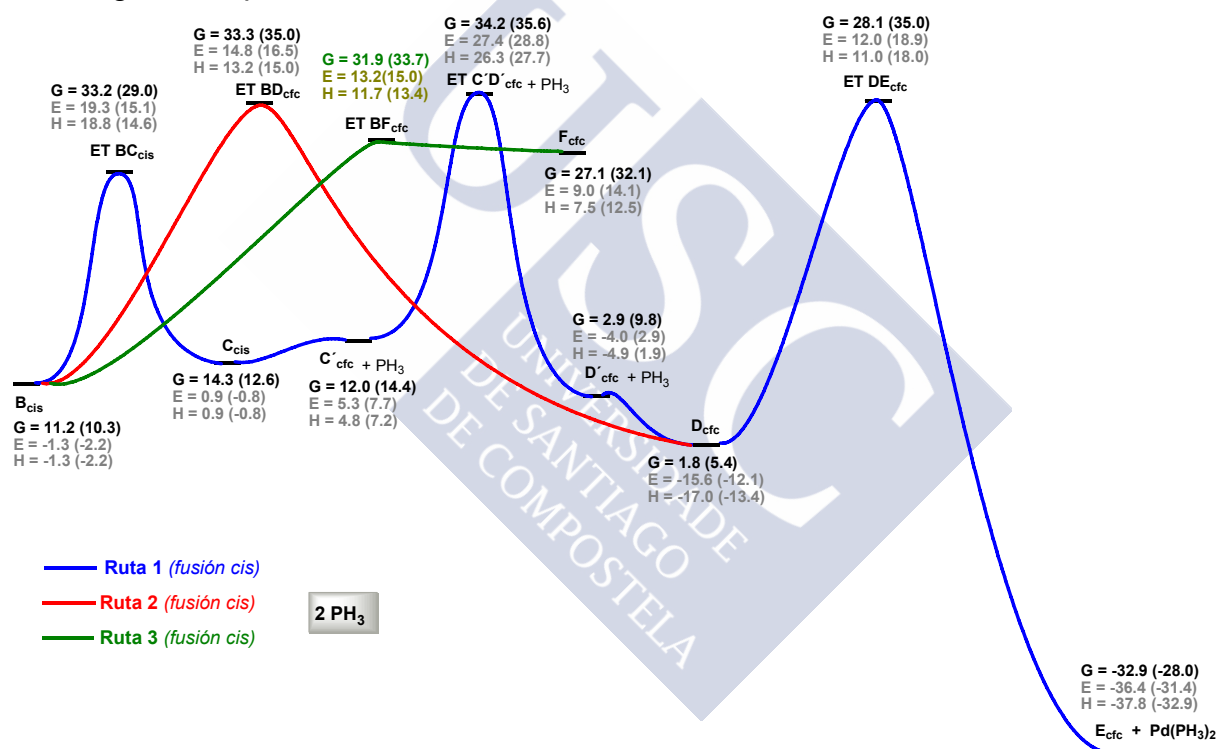


Figura 100: Comparación entre las **Rutas 1, 2 y 3** con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis*, para dar lugar al cicloaducto con fusión *cis*, cuando el Pd se coordina con dos PH_3 . Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_{\text{cis}} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Continuando con la coordinación del Pd con dos ligandos, si comparamos el mecanismo más favorable que conduce a la fusión *cis* en el cicloaducto (**Ruta 3**, figura 100) con los que darían como resultado una fusión *trans* en el mismo (figura 101), podemos observar que aunque las tres rutas presentan etapas limitantes

con barreras energéticas similares, existe una ligera preferencia hacia la fusión *cis* en el biciclo final (en términos de ΔG , cálculos SP). Así pues, los resultados obtenidos reproducen bastante bien el comportamiento experimental de los sistemas estudiados cuando la reacción se lleva a cabo con ligandos triisopropilfosfito, ya que lo más favorable es la formación del cicloaducto con fusión *cis* entre sus anillos, a través de un intermedio zwitteriónico, que justificaría fácilmente la epimerización observada en el carbono C11 del cicloaducto.

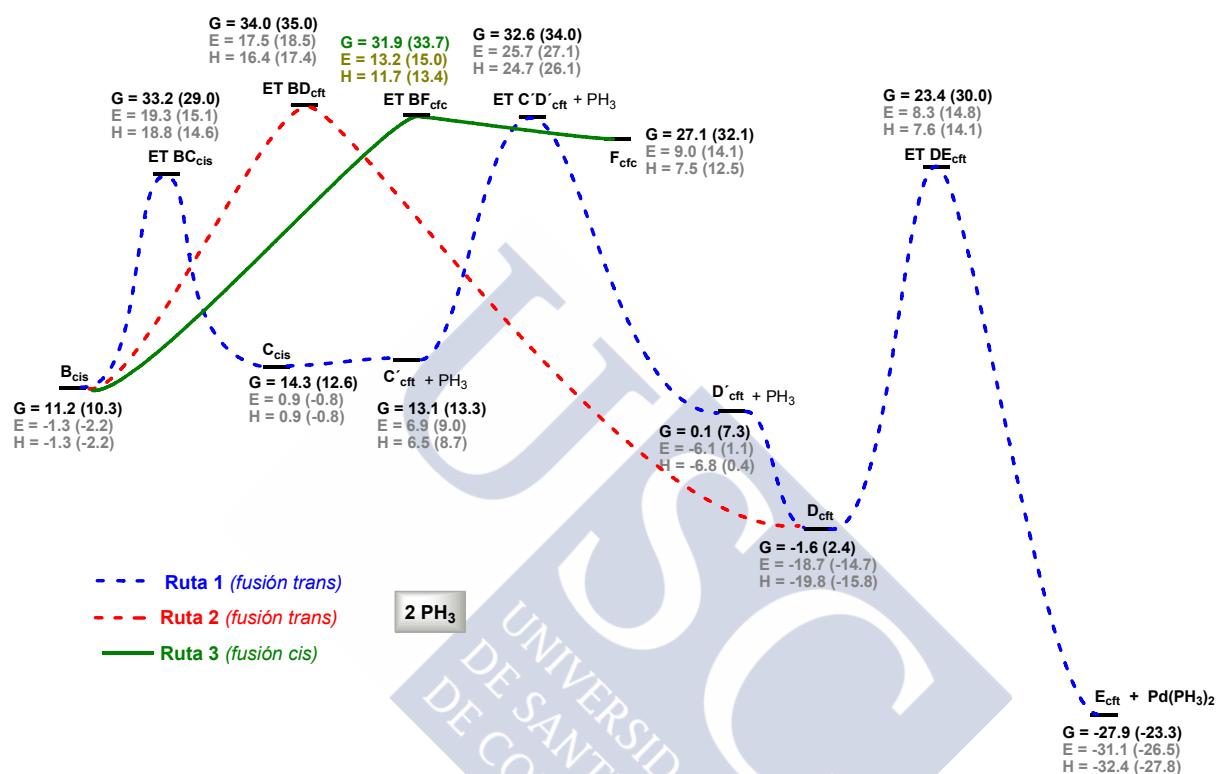


Figura 101: Comparación entre las **Rutas 1, 2 y 3** con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis* para dar lugar al cicloaducto con fusión *cis* o *trans*, cuando el Pd se coordina con dos PH₃. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema A_{cis} + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Si suponemos que en el caso de los ligandos más voluminosos, los tris(2,4-di-*tert*-butilfenil) fosfitos, sólo uno de ellos se coordina al Pd, podemos representar esta situación con la coordinación de una única PH₃ al metal. La comparación entre los mecanismos estudiados a través de las **Rutas 1, 2 y 3** conduciendo al producto final con fusión *cis*, muestra que, en esta situación, el mecanismo más favorable ya no es la **Ruta 3**, sino la **Ruta 1**, es decir, una isomerización a través de un estado de transición tipo Pd-TMM para dar lugar a un intermedio común al propuesto en el

mecanismo de Lautens,¹¹¹ y que evolucionará hacia el producto final a través de una carbometalación y posterior eliminación reductora (figura 102). Cuando la reacción se lleva a cabo experimentalmente con estos ligandos, el cicloaducto que se obtiene mantiene la estereoquímica de la sustancia de partida, lo que está de acuerdo con que el mecanismo de reacción más favorable no sea ahora una ciclación tipo Michael que conduciría a un intermedio zwitteriónico. Aunque sería posible que el intermedio bicíclico **D_{cfc}**, común para las **Rutas 1** y **2** experimentase una β -eliminación de H y posterior inserción 1,2 del alqueno en el enlace Pd-H por la cara opuesta, los resultados experimentales indican que esta posibilidad no tiene lugar.

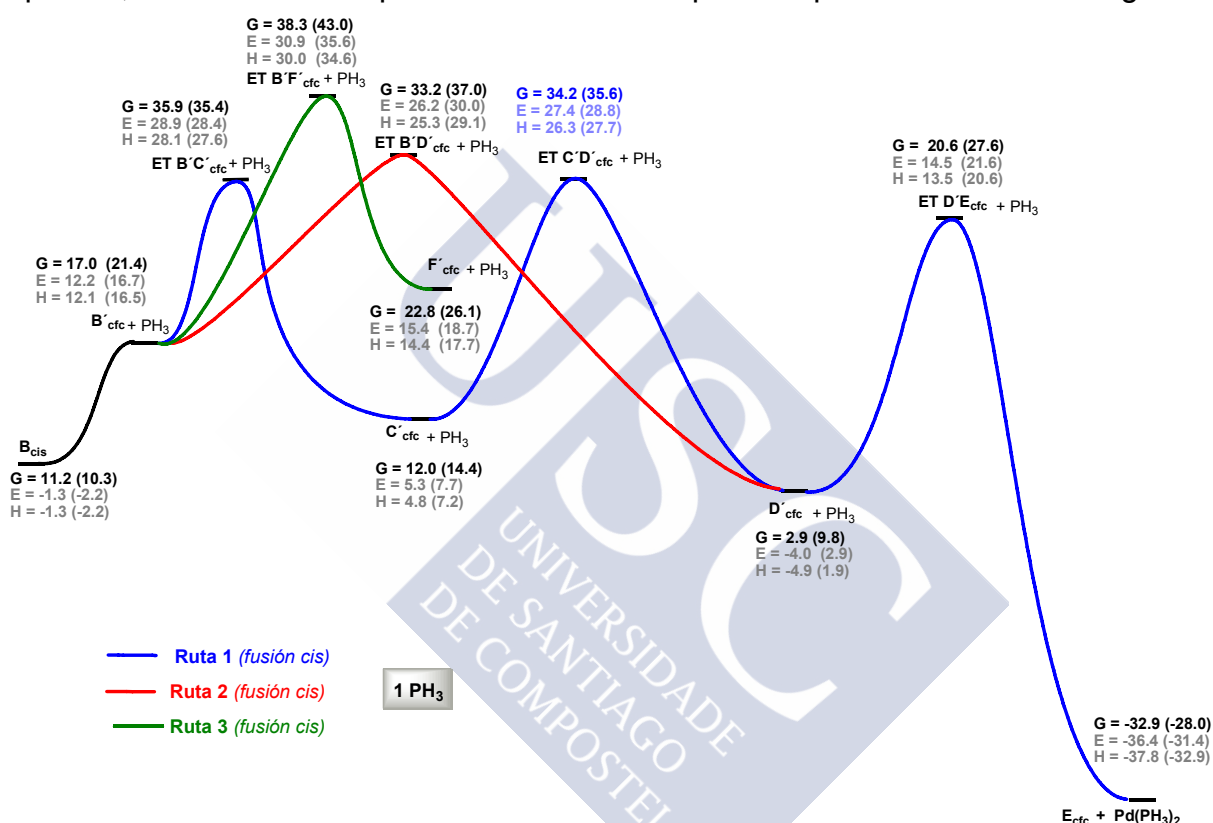


Figura 102: Comparación entre las **Rutas 1**, **2** y **3** con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis* para dar lugar a un cicloaducto con fusión *cis*, cuando el Pd se coordina con una sola PH₃. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_{cis}** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Por último, y continuando con una única fosfina coordinada al metal, si comparamos la energía del mecanismo más favorable que daría lugar al cicloaducto con una fusión *cis* entre sus anillos (**Ruta 1**, figura 102) con los que conducen a una fusión *trans* (figura 103), se puede observar, que de nuevo, lo más favorable tanto cinética como termodinámicamente es que se produzca la fusión *cis* en el biciclo

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

final. Sin embargo, las barreras energéticas de la **Ruta 1** que conduce a una fusión *trans* en el cicloaducto no son demasiado elevadas, por lo que sería posible obtener una pequeña cantidad de cicloaducto en donde este tipo de fusión entre sus anillos estuviese presente, que es lo que se observa experimentalmente (tabla 6, pág. xx). De nuevo, hay concordancia con los resultados experimentales, ya que el mecanismo más favorable encontrado conduce a un producto con fusión *cis* entre sus anillos y en donde no se ha producido epimerización en el carbono C11, respecto a la sustancia de partida. Además la fusión *trans* no presenta barreras energéticas demasiado elevadas, lo que podría justificar la pequeña porción de producto obtenido experimentalmente con esta esa estereoquímica.

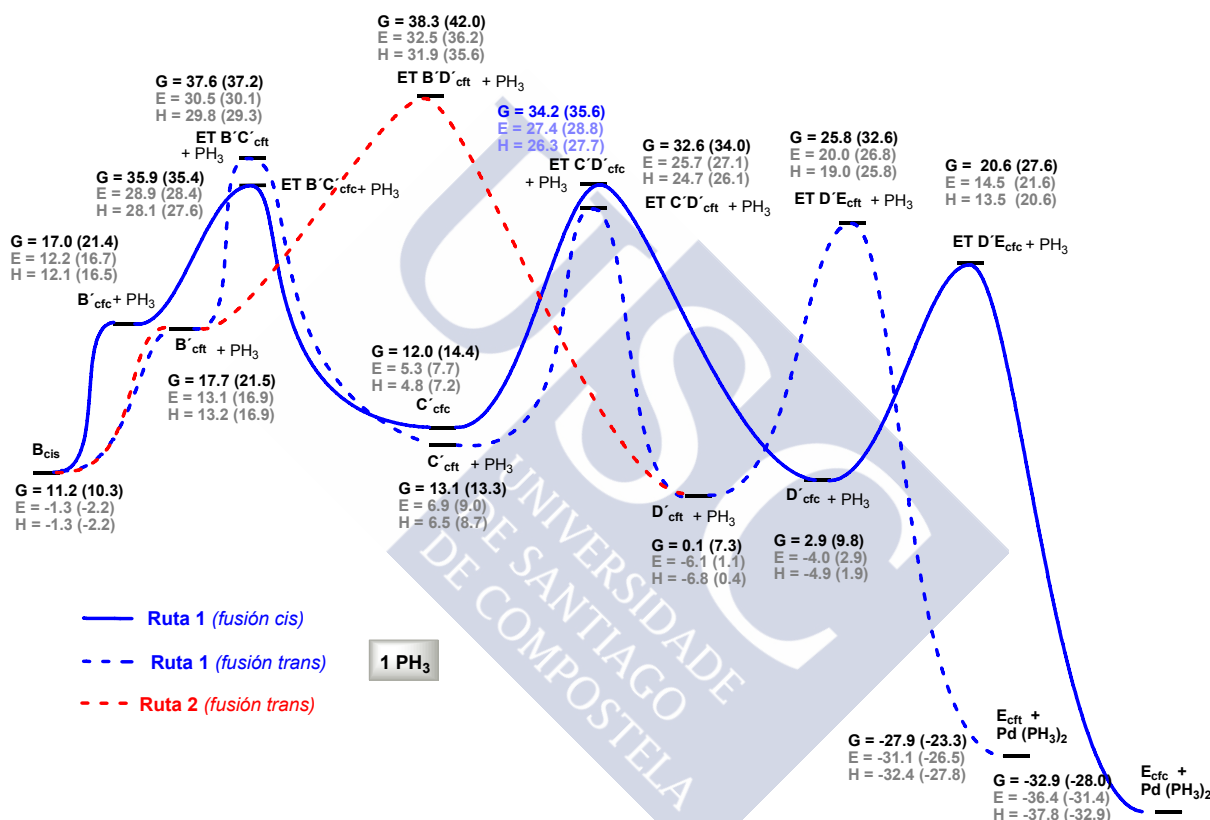
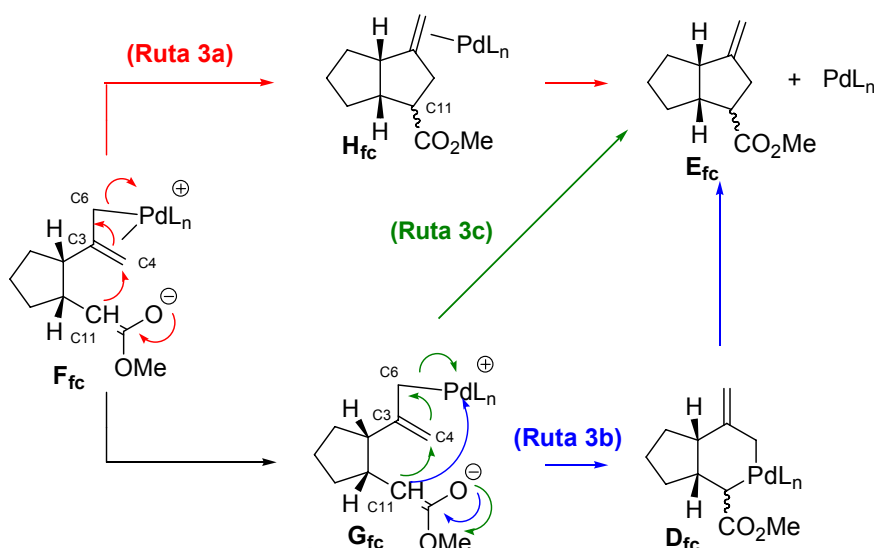


Figura 103: Comparación entre las **Rutas 1, 2 y 3** con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *cis* para dar lugar al cicloaducto con fusión *cis* o *trans*, cuando el Pd se coordina con una sola PH₃. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema A_{cis} + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

7.1.5. Evolución de los intermedios zwitteriónicos obtenidos en la Ruta 3. Rutas 3a, 3b y 3c

Como hemos visto, cuando el Pd se coordina con dos ligandos PH_3 , el mecanismo más favorable es la ciclación de tipo Michael que conduce a un intermedio zwitteriónico, **F_{fc}** (**Ruta 3**, figura 100, pág. 214). La evolución de estos intermedios podría conducir a un cicloaducto que mantenga la estereoquímica de la sustancia de partida, aunque la planaridad del enolato presente en el intermedio zwitteriónico podría hacer que se obtuviese un epímero, en el carbono C11, del cicloaducto esperado. La evolución del zwitterión, **F_{fc}**, para dar lugar a un cicloaducto o a su epímero, podría tener lugar a través de distintas alternativas (esquema 105). En la **Ruta 3a**, dicho intermedio continúa siendo un complejo π -alilo de Pd. Como ya hemos comentado para el caso de los sistemas análogos que poseen un alquino en lugar de un alqueno, en este tipo de complejos el alilo se comporta como un electrófilo, siendo muy frecuente que un nucleófilo lo ataque en la posición terminal. En esta ruta se propone que un nucleófilo, el enolato, presente en la misma molécula, ataque al carbono C4 del alilo para conducir al intermedio **H_{fc}**. Otra posibilidad sería que el π -alilo de Pd experimentase una descoordinación del alqueno del alilo, provocada, por ejemplo, por el acercamiento del oxígeno del carbonilo, haciendo que el π -alilo se transforme en un σ -alilo de Pd, **G_{fc}**. Como ya se ha comentado anteriormente, este tipo de procesos es bastante frecuente y están muy influenciados por los ligandos, el disolvente y otros factores. Una vez se ha formado el complejo σ -alilo de Pd, podría producirse un ataque intramolecular del carbono C11, que actúa como nucleófilo, sobre el carbono terminal del alqueno del alilo, el carbono C4, dando como resultado la obtención directa del producto final (**Ruta 3c**), o bien sobre el metal, conduciendo al intermedio bicíclico **D_{fc}**, que tras una eliminación reductora daría lugar al cicloaducto (**Ruta 3b**). Debemos tener en cuenta que el enolato presente en los intermedios zwitteriónicos es un sistema plano, por lo que todas estas etapas podrían conducir a dos epímeros diferentes en el carbono C11.¹³⁷

¹³⁷ De ahí que no se especifique en la nomenclatura de los intermedios anteriores más que los subíndices correspondientes al tipo de fusión entre sus anillos (**fc**).



Esquema 105

El estudio computacional que llevamos a cabo no nos permitió encontrar los estados de transición para las **Rutas 3a** ni **3b**. Los intermediarios encontrados para la **Ruta 3c** se muestran en la figura 104. El estado de transición **ET G_{cfc}** conduce al cicloaducto que mantiene la estereoquímica de la sustancia de partida, E_{cfc} . El estado de transición **ET G_{tfc}** conduce, sin embargo, al producto E_{tfc} , epímero del anterior, y que sería el que se esperaría obtener si se hubiese partido de un sistema que posee un éster en el alqueno, en configuración *trans*.¹³⁸ Como se puede observar, en ambos estados de transición el Pd se encuentra formando un complejo σ -alilo, al igual que en los intermediarios de partida, G_{cfc} y G_{tfc} . La descoordinación del alqueno del π -alilo es provocada por la coordinación del oxígeno del carbonilo al metal, como puede deducirse del análisis de las distancias Pd-O en los intermediarios G_{cfc} y G_{tfc} (2.179 y 2.183 Å, respectivamente) si las comparamos con las del oxígeno al metal cuando éste está formando parte de un complejo de π -alilo (3.196 Å, en F_{cfc}). Las geometrías de los intermediarios G_{cfc} y G_{tfc} son prácticamente idénticas. Lo único que los diferencia son dos giros: el primero de ellos se produce entorno al enlace C10-C11; si comparamos el ángulo diedro H(10)-C10-C11-H(11) para ambas estructuras puede observarse que presenta un valor de 0.0° para G_{cfc} , mientras que en el intermedio G_{tfc} dicho ángulo es de 133.7°. El otro giro se produce entorno al enlace C3-C5, siendo el ángulo diedro H(5)-C5-C3-C4 de 63.4° en el intermedio G_{cfc} y de 175.3° en el intermedio G_{tfc} . En ambos intermediarios puede observarse el fuerte efecto *trans* que ejerce la existencia del complejo alílico η^1 sobre la fosfina en *trans* al enlace Pd-C6, provocando el alargamiento del enlace Pd-P2 (2.576 y 2.573 Å, respectivamente, para los complejos G_{cfc} y G_{tfc}). El efecto *trans* también se sigue observando en los estados de transición de adición nucleófila (**ET G_{cfc}** y **ET G_{tfc}**).

¹³⁸ De ahí la nomenclatura utilizada, E_{tfc}

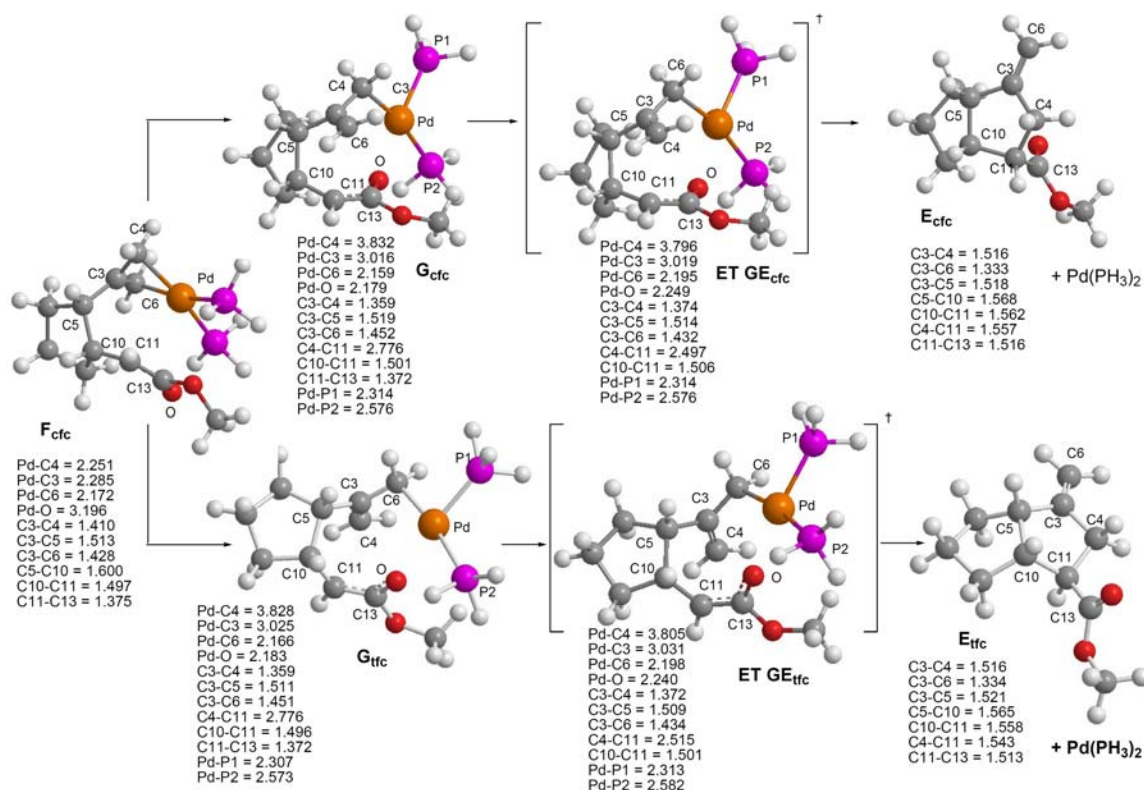


Figura 104: Intermedios encontrados para la evolución del intermedio zwitteriónico **F_{cfc}** a través de la **Ruta 3c**, conduciendo a los dos epímeros del cicloaducto final en el carbono C11, **E_{cfc}** y **E_{tfc}**. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de estos intermedios (figura 105) indican que ambos procesos (con o sin epimerización en el carbono C11) podrían tener lugar, ya que presentan barreras energéticas inferiores a la de la etapa limitante (la ciclación tipo Michael, **ET BF_{cfc}**). Sin embargo, el mecanismo que conduce al epímero (en C11) del cicloaducto esperado es el más favorable, tanto cinética, como termodinámicamente (**E_{tfc}**). Es de destacar que la adición nucleófila del enolato sobre el complejo de σ -alilo (**ET GE_{cfc}** o **ET GE_{tfc}**) transcurre prácticamente sin barrera energética, es decir, una vez que se forman los intermedios **G_{cfc}** o **G_{tfc}**, la evolución hacia el producto final tendrá lugar muy rápidamente y además con un gran desprendimiento de energía.

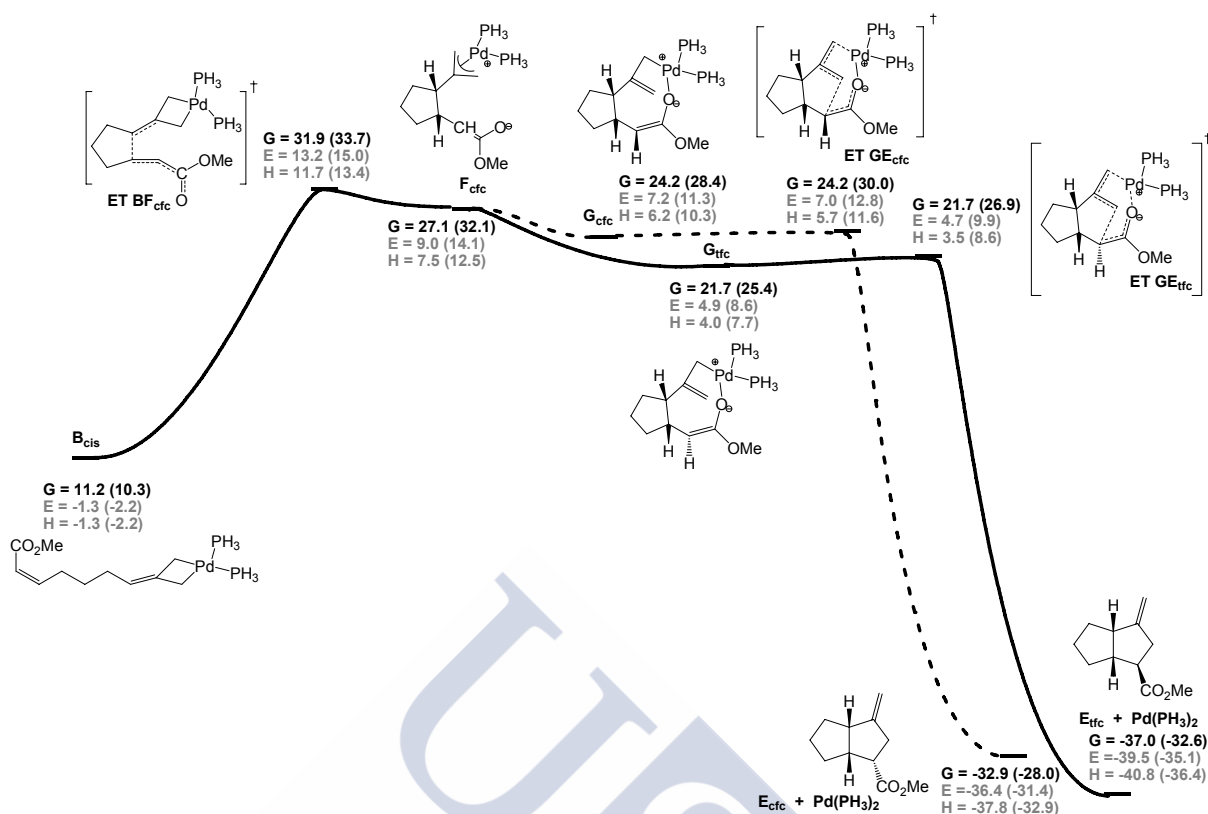


Figura 105: Coordenada de reacción para la **Ruta 3c**, conduciendo al cicloaducto con o sin epimerización en el carbono C11. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_{cis}** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Como ya se ha comentado anteriormente, los estados de transición de la isomerización entre complejos π -alilo y σ -alilo son bastante difíciles de encontrar, debido a la planaridad de la curva de energía potencial en las cercanías de los complejos alílicos η^1 . Los estudios teóricos existentes sobre este proceso indican que sus energías son muy parecidas a las de los complejos σ -alilo correspondientes, siendo la barrera para el proceso contrario (el paso de σ -alilo a π -alilo) de sólo 0.4 kcal/mol,^{135a} lo que sugiere que dichas barreras estarían por debajo de la etapa limitante en el mecanismo propuesto. En nuestro estudio también hemos encontrado un estado de transición de isomerización entre los complejos π -alilo y σ -alilo de Pd (**ET F₂G_{2,cfc}**, figura 106).¹³⁹ Como puede observarse, la distancia del metal a la fosfina en *trans* al enlace Pd-C4 ya ha aumentado en el estado de transición (2.395 Å), respecto al intermedio de partida (2.372 Å), lo que indica que el efecto *trans* provocado por la existencia de complejos η^1 empieza a manifestarse, haciéndose muy fuerte en el intermedio **G_{2,cfc}**, un complejo σ -alilo de Pd, en donde la distancia del Pd a la fosfina P2 es de 2.515 Å. Sin embargo, en este estado de transición no

^{135a} Solin, N.; Szabó, K. J. *Organometallics* **2001**, *20*, 5464.

¹³⁹ El subíndice "2" indica que el OMe está girado respecto a la conformación usual.

sólo se está produciendo la isomerización η^3 - η^1 , sino que también está teniendo lugar una rotación del grupo OMe, provocada por el acercamiento del oxígeno del carbonilo al metal. A lo largo de todo el estudio hemos comprobado que la conformación preferida del OMe es en *cis* al grupo carbonilo, sin embargo, probablemente el OMe del intermedio **F**_{2,cfc} prefiera girar debido al impedimento estérico al que se encuentra sometido al estar cerca de la PH₃. El estado de transición **ET F**_{G_{cfc}} conduce a un intermedio **G**_{2,cfc}, en donde el OMe está girado respecto de la conformación usual, y que curiosamente es más estable que su análogo (**G**_{cfc}), en donde el OMe está en *cis* al grupo carbonilo. La energía que presenta este estado de transición es superior a la de la etapa limitante de la reacción, la ciclación tipo Michael (figura 105). Hay que tener en cuenta que los ligandos reales introducirían un mayor impedimento estérico que la PH₃, por lo que el giro del OMe podría tener lugar incluso más fácilmente con dichos ligandos, lo que sugiere que es posible que esta etapa pudiese ser la limitante y la responsable de la obtención únicamente del epímero del cicloaducto esperado.

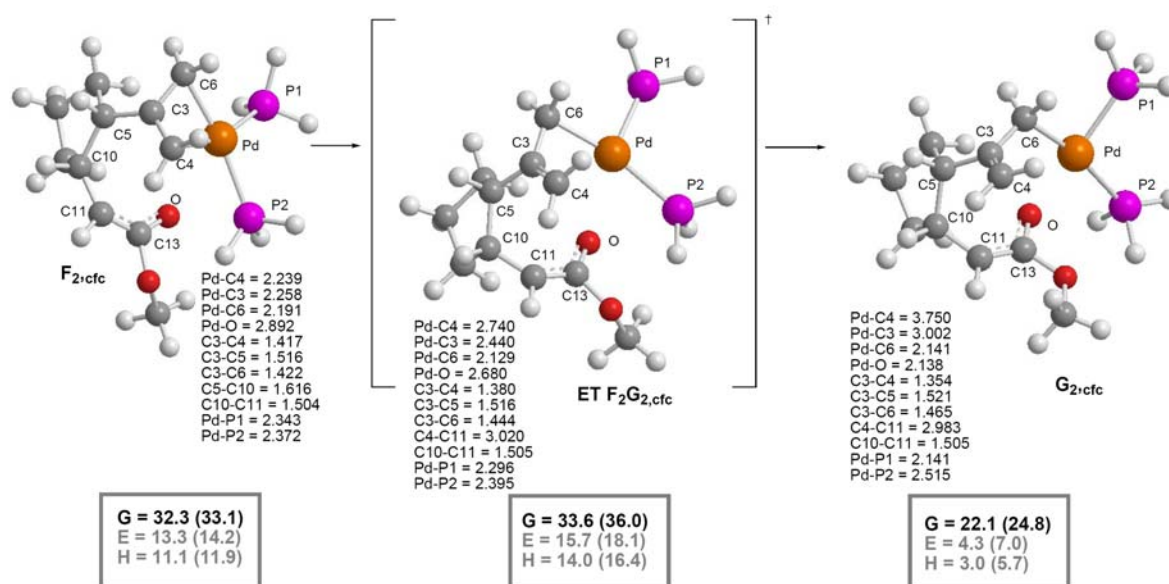


Figura 106: Intermedios encontrados para el mecanismo de isomerización π - σ alilo con giro del OMe. Las distancias están dadas en Å. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A**_{cis} + Pd(PH₃)₂.

También se ha estudiado la evolución de los complejos σ -alilo en donde el OMe está en *trans* al grupo carbonilo (**G**_{2,cfc} y **G**_{2,ffc}) mediante una adición nucleófila del enolato sobre la posición terminal del alilo, encontrando para estas etapas energías ligeramente superiores a las de los análogos en donde el OMe está en *cis* al carbonilo (figura 107). Sin embargo, estas energías, incluso utilizando como modelo la PH₃, son inferiores a las de la etapa limitante (la ciclación tipo Michael, figura 105, pág. 221), por lo que es de esperar que con ligandos más

voluminosos, el sistema evolucione con esta conformación en el OMe, en *trans* al grupo carbonilo. Es de destacar que nuevamente, también con dicha conformación, lo más favorable es la obtención del epímero en el carbono C11 del cicloaducto que cabría esperar, **E_{2,tfc}**.

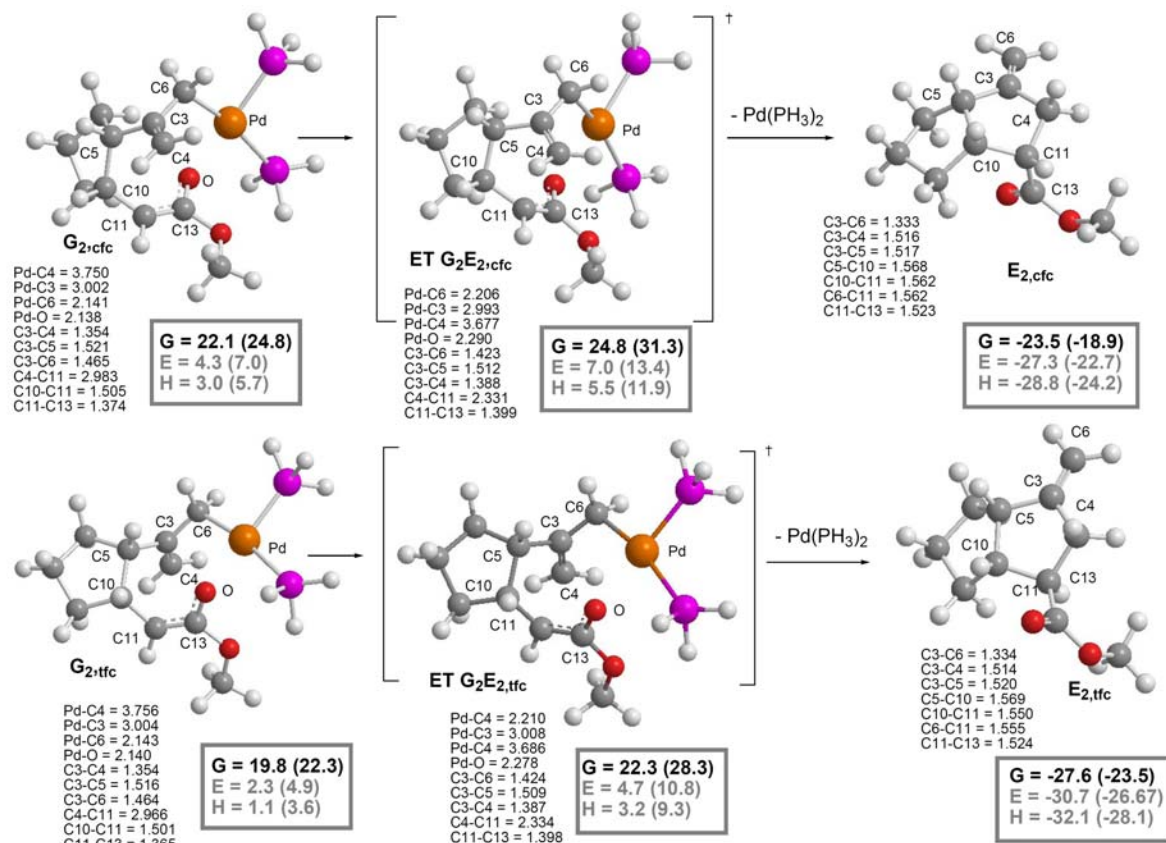
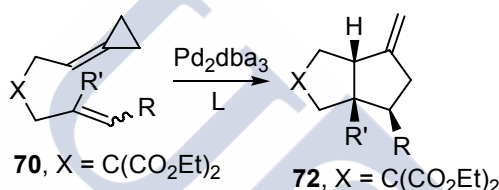


Figura 107: Intermedios encontrados para la **Ruta 3c** con el OMe en *trans* al grupo carbonilo. Las distancias están dadas en Å. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_{cis}** + Pd(PH₃)₂.

7.2. SISTEMAS QUE POSEEN UN ÉSTER EN EL ALQUENO, EN CONFIGURACIÓN *TRANS*

Cuando el grupo éster en el alqueno está en configuración *trans*, lo que se observa experimentalmente es la formación de un cicloaducto que presenta fusión *cis* entre sus anillos y que mantiene la estereoquímica del producto de partida, es decir, no se observa epimerización en el carbono C11. Además, en este caso no existen diferencias en el producto obtenido en función del tipo del ligando empleado, ya que tanto con los triisopropilfosfitos, como con los tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfitos, el producto final que se obtiene es el mismo (tabla 7).^{121,122}

Tabla 7. Resultados experimentales obtenidos para la cicloadición [3+2] de sistemas alquenilidenciclopropánicos con un grupo éster en el alqueno, en configuración *trans*.^a



Entrada	Comp.	R	R'	L	Producto	Rendimiento
1	70a-E	CO ₂ Et (<i>E</i>)	H	P(OiPr) ₃	72a	74%
2	70a-E	CO ₂ Et (<i>E</i>)	H	PPh ₃	72a	30%
3	70a-E	CO ₂ Et (<i>E</i>)	H	P(OPh) ₃	72a	25%
4	70a-E	CO ₂ Et (<i>E</i>)	H	76^b	72a	82%

[a] La reacción se llevó a cabo en dioxano (50 mM), a reflujo y utilizando Pd₂(dba)₃ (6%) y L (20%) [b] **76**: Tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito.

Para abordar el mecanismo de cicloadición con estos compuestos, consideramos las tres rutas propuestas en el esquema 104 (pág. 198): la **Ruta 1**, que implica una isomerización a través de un estado de transición tipo TMM, la **Ruta 2**, que supone que el sistema evoluciona a través de un mecanismo de tipo metaloénico, y la **Ruta 3**, que implica una ciclación de tipo Michael que daría lugar a intermedios zwitteriónicos. La primera etapa, común para todas ellas, consiste en una adición oxidante de la especie activa, el Pd(PH₃)₂, en la posición distal del ciclopropano, para dar lugar al paladaciclobutano **B_{trans}**. Tanto los intermedios encontrados para esta etapa (*Mat. compl.*), como sus energías (figura 108) son muy similares a los obtenidos cuando el grupo éster está en configuración *cis* en el alqueno, lo cual es lógico, ya que el doble enlace no interviene en la transformación.

¹²¹ Gulías, M.; García-Fandiño, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 384.

¹²² Gulías, M. Mascareñas, J. L. Tesis doctoral: Nuevos Métodos de Ciclación y Cicloadición Basados en Catálisis Organometálica, **2006**.

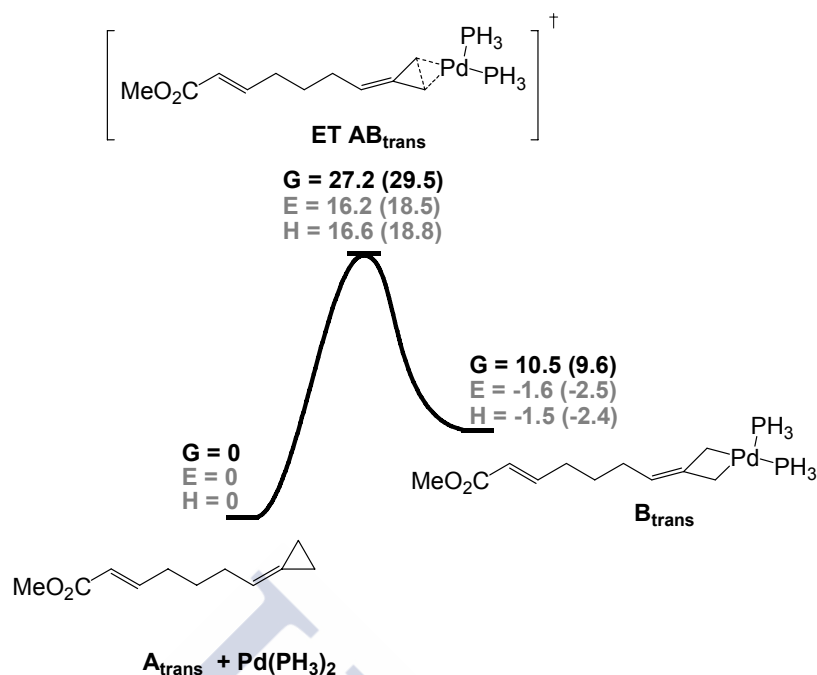


Figura 108: Coordenada de reacción para la adición oxidante del $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$ en la posición distal del ciclopropano. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_{\text{trans}} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

7.2.1. Ruta 1: Isomerización *via* TMM

A pesar de que experimentalmente no se ha obtenido ningún producto que presente fusión *trans* con estos sistemas, decidimos investigar de todos modos las dos posibilidades de la fusión *cis* o *trans* en el cicloaducto, para ver si los resultados podían justificar la formación de una frente a otra. Si el Pd se coordina con dos fosfinas, la isomerización del intermedio B_{trans} al C_{trans} tendrá lugar a través del estado de transición $\text{ET BC}_{\text{trans}}$ (figura 109). A continuación se producirá la pérdida de una fosfina, previa a la carbometalación, que dará lugar bien al intermedio C'_{ffc} , precursor del sistema final con fusión *cis*, o al intermedio C'_{ftt} , que evolucionará al cicloaducto con fusión *trans* entre sus anillos. La otra posibilidad es que la pérdida de la fosfina se produzca en un paso anterior a la isomerización, siendo ocupada la posición vacante en la esfera de coordinación del Pd por el alqueno. En ese caso, la isomerización podría llevarse a cabo a través del estado de transición $\text{ET B'C}'_{\text{ffc}}$ (cuando la fusión es *cis*) o del $\text{ET B'C}'_{\text{ftt}}$ (cuando la fusión es *trans*).

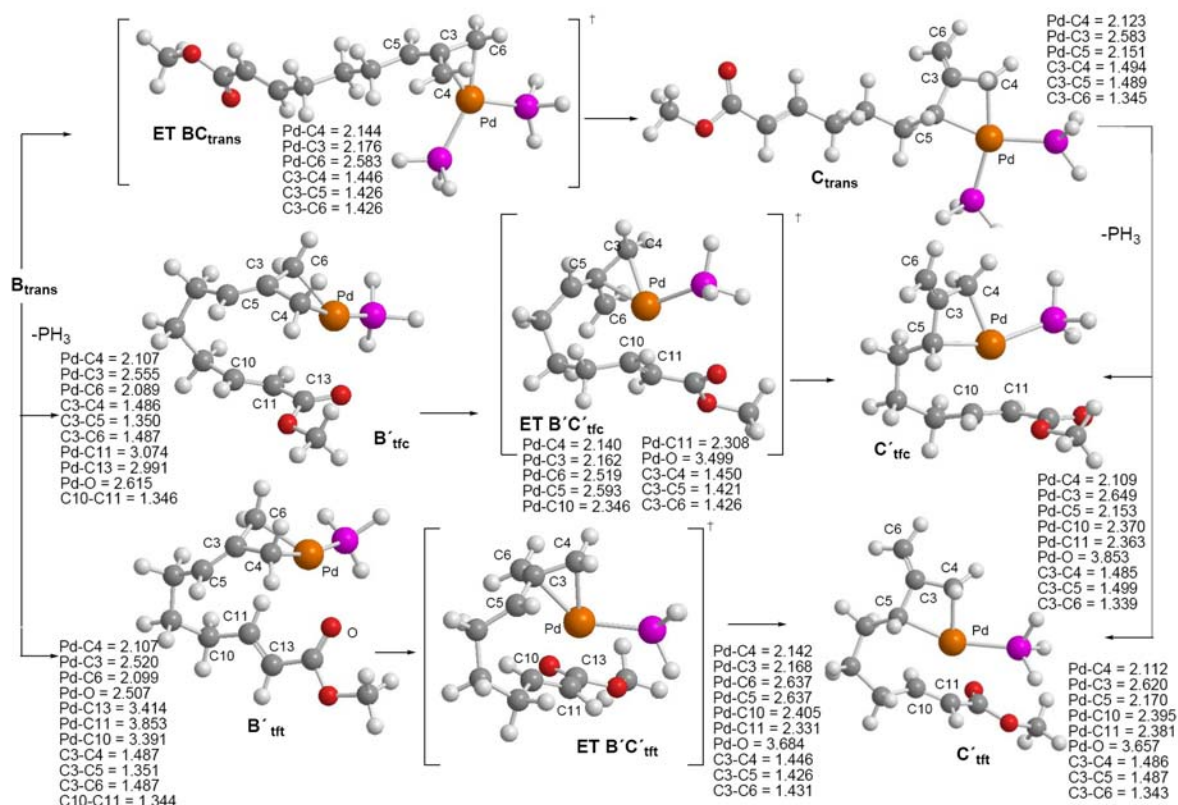


Figura 109: Intermedios encontrados para la isomerización de **B_{trans}** a través de un estado de transición tipo TMM, cuando el Pd se coordina con una o con dos PH₃. Las distancias están dadas en Å.

Los paladaciclobutanos **C'_{tfc}** y **C'_{tft}** evolucionarán a través de una carbometalación, para dar lugar al sistema bicíclico **D'_{tfc}** y **D'_{tft}**, respectivamente (figura 110). A continuación, se podría producir una coordinación del Pd con otra fosfina en estos intermedios, conduciendo a los sistemas **D_{tfc}** y **D_{tft}**, respectivamente.

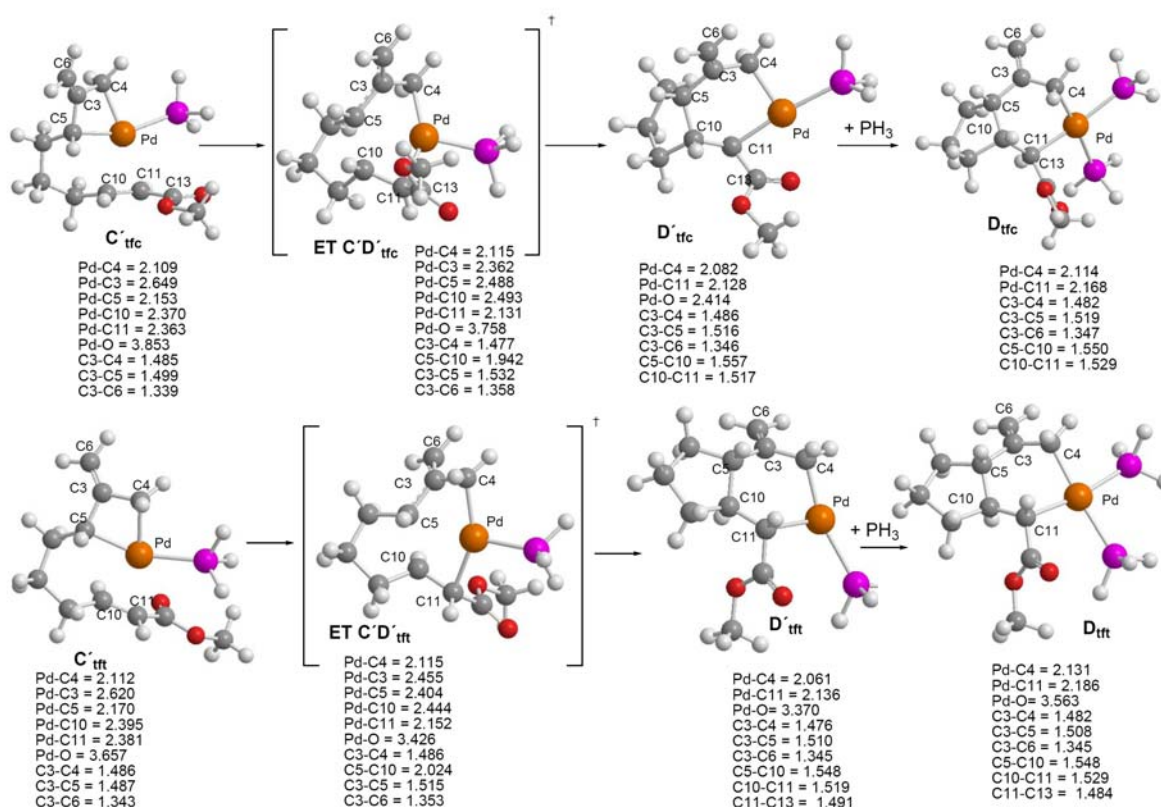


Figura 110: Intermedios encontrados para la etapa de carbometalación con sistemas que poseen un grupo éster en el alqueno, en configuración *trans*, conduciendo a una fusión *cis* o *trans* en el cicloaducto. Las distancias están dadas en Å.

Por último, una eliminación reductora sobre el sistema bicíclico **D'tfc** o **D'tft**, conduciría al producto final **E'tfc**, que presenta una fusión *cis* entre los anillos formados (figura 111).

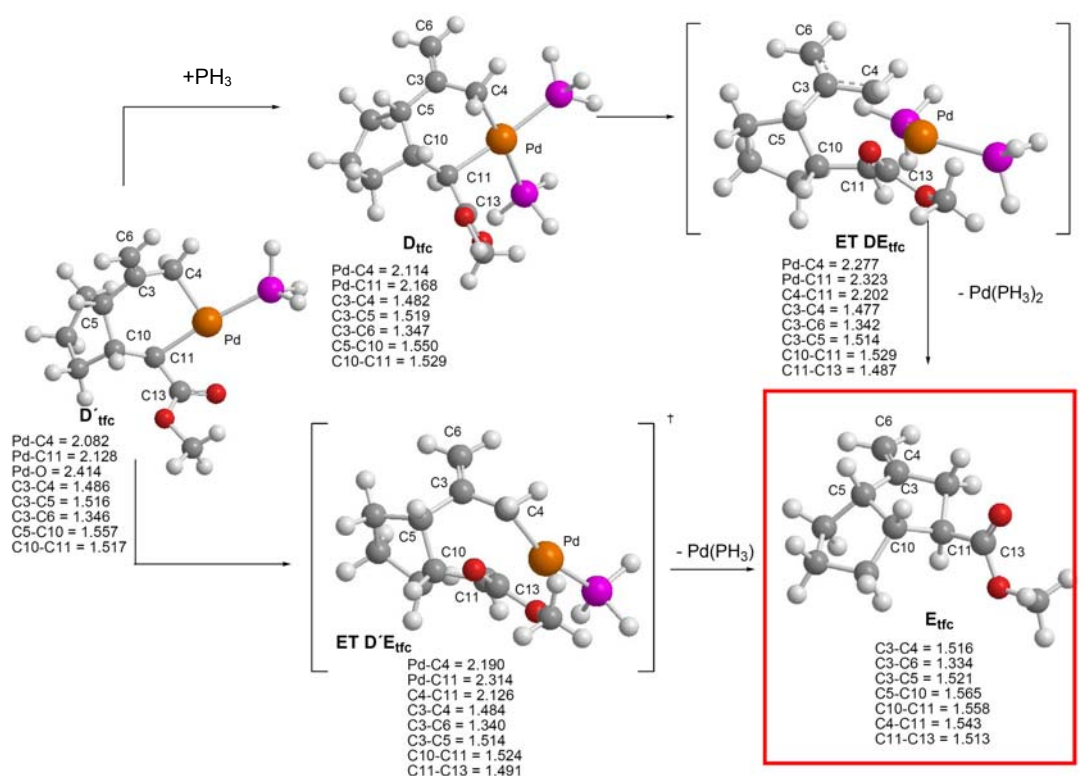


Figura 111: Intermedios encontrados para la eliminación reductora con una o dos PH_3 coordinadas al Pd para el caso de alquenos que poseen un éster en configuración *trans*, conduciendo a una fusión *cis* en el producto final. Las distancias están dadas en Å.

De forma análoga, una eliminación reductora sobre el sistema bicíclico D'tfc o D'tfc , con una o dos fosfinas coordinadas al Pd, respectivamente, conduciría al producto final E'tfc , con fusión *trans* entre los anillos formados (figura 112).

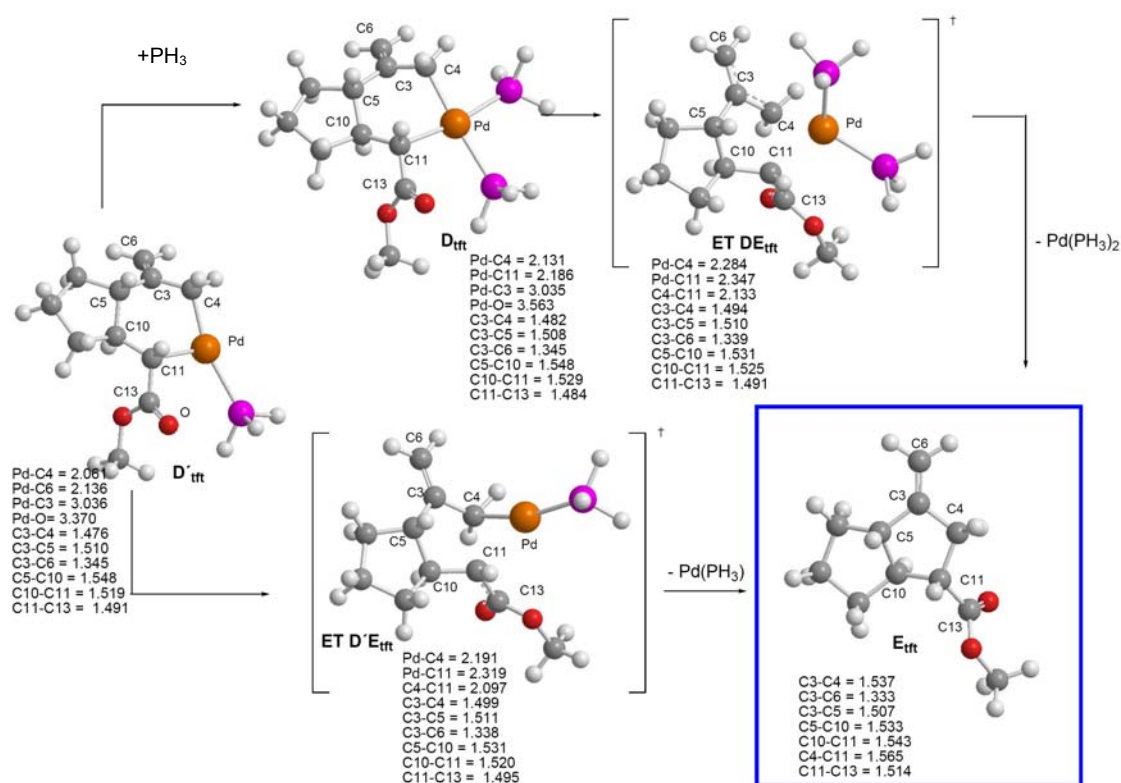


Figura 112: Intermedios encontrados para la eliminación reductora con una o dos PH_3 coordinadas al Pd para el caso de alquenos que poseen un éster en configuración *trans*, conduciendo a una fusión *trans* en el producto final. Las distancias están dadas en Å.

La representación de las energías de estos intermedios, considerando que el Pd se coordina con dos ligandos PH_3 (figura 113), muestra que los mecanismos que conducen a la fusión *cis* y a la fusión *trans* presentan energías similares. La eliminación reductora está favorecida en el caso de que la fusión sea *cis* ($ET\ DE_{tfc}$), conduciendo, además, a un producto termodinámicamente más estable (E_{tfc}). Sin embargo, la etapa limitante en ambos casos es la carbometalación, y dicha etapa presenta una barrera energética similar cuando la fusión es *cis* ($ET\ C'D'_{tfc}$) o *trans* ($ET\ C'D'_{tft}$), siendo las diferencias entre ambas etapas inferiores a 1 kcal/mol, en términos de ΔG (cálculos SP).

Si suponemos que un solo ligando puede coordinarse al metal (figura 114), los resultados son ligeramente diferentes. A pesar de que las etapas de carbometalación (**ET C'D'**_{ffc} y **ET C'D'**_{ttf}) presentan energías similares, en el caso de la fusión *trans*, esta etapa ya no es la limitante, sino que la mayor barrera energética corresponde a la isomerización (**ET B'C'**_{ttf}), en donde el alqueno ocupa el lugar de la fosfina disociada. Así pues, en este caso, la fusión *cis* está ligeramente favorecida, tanto cinética como termodinámicamente.

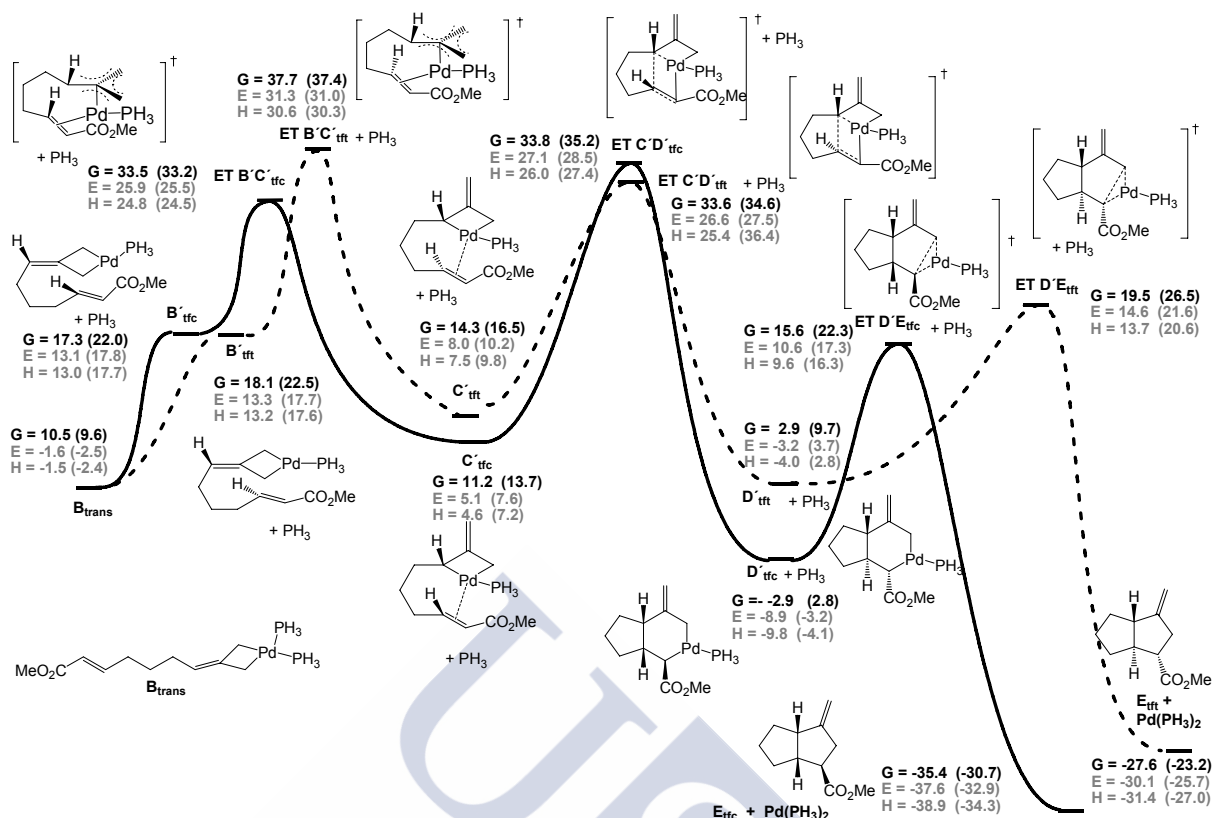


Figura 114: Coordenada de reacción para la **Ruta 1** con el sistema que posee un éster en el alqueno, en configuración *trans*, cuando el Pd se coordina con una sola PH_3 , conduciendo al producto final con fusión *cis* o *trans*. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $A_{trans} + Pd(PH_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

7.2.2. Ruta 2: Evolución metaloénica

El estudio del mecanismo de tipo metaloénico que conduciría a una fusión *cis* en el producto final condujo a los intermedios que se muestran en la figura 115. Si el Pd se coordina con dos PH_3 , la evolución del intermedio B_{trans} tendrá lugar a través del estado de transición **ET BD_{tfc}**, mientras que si el metal está coordinado con un único ligando, el estado de transición correspondiente será el **ET B'D'_{tfc}**. Es de destacar que la distancia del metal al carbono C11 es mucho más corta en este último estado de transición (2.478 Å), comparado con la misma distancia cuando el Pd se coordina a dos ligandos (2.928 Å). Esto es debido a que dicho carbono pasa a ocupar la posición vacante que ha dejado la fosfina disociada en la esfera de coordinación del metal, haciendo que disminuya su distancia al metal.

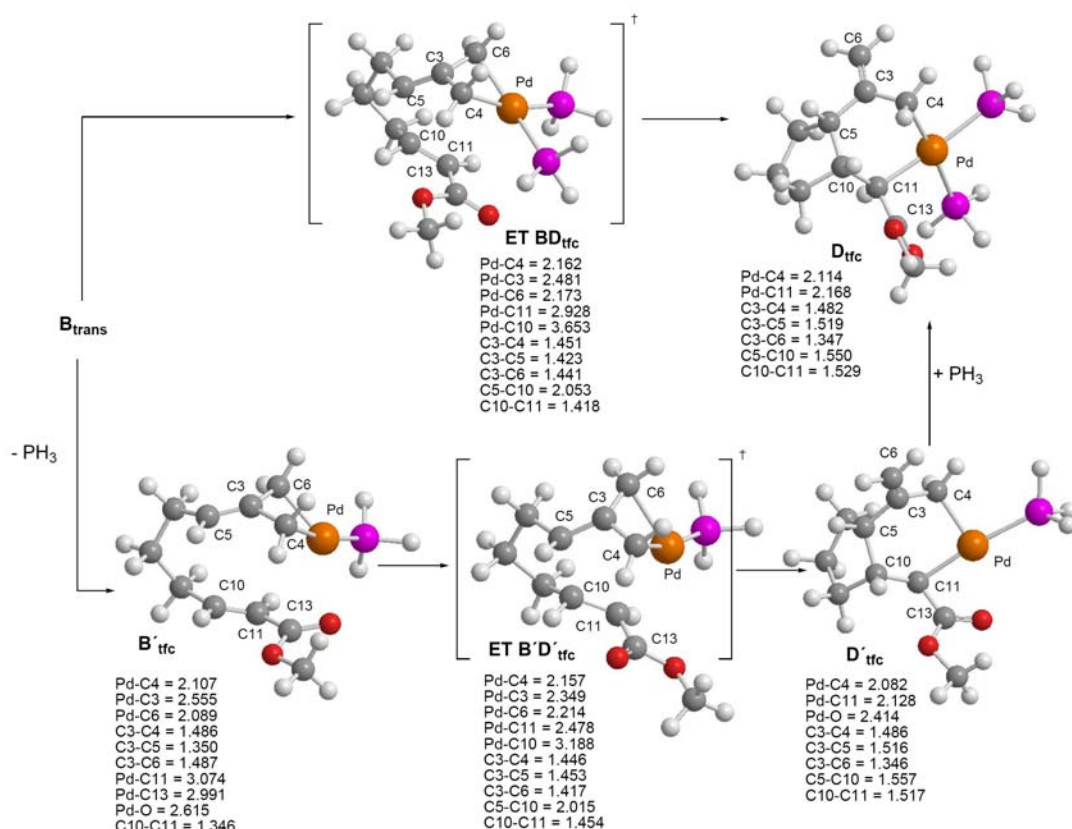


Figura 114: Intermedios encontrados para la **Ruta 2** con el sistema que presenta un grupo éster en el alqueno, en configuración *trans*, conduciendo a la formación del intermedio bicíclico **D_{tfc}**, que presenta una fusión *cis* entre sus anillos. Las distancias están dadas en Å.

La etapa siguiente consistirá en una eliminación reductora para conducir al producto final, **E_{tfc}**, que presenta fusión *cis* y mantiene la estereoquímica de la sustancia de partida, y cuyos intermedios son los que se mostraron en la figura 111 (pág. 228). La representación de las energías de todos estos intermedios muestra que ambos procesos, el que considera al Pd coordinado a un solo ligando, o a las dos PH₃, presentan barreras energéticas similares para la etapa limitante (**ET BD_{tfc}** y **ET B'D'_{tfc}**) en términos de ΔG (cálculos SP), que además es sólo ligeramente superior en energía que la etapa inicial de adición oxidante (figura 116). Las energías electrónicas y entálpicas favorecen la coordinación del metal con ambas fosfinas.

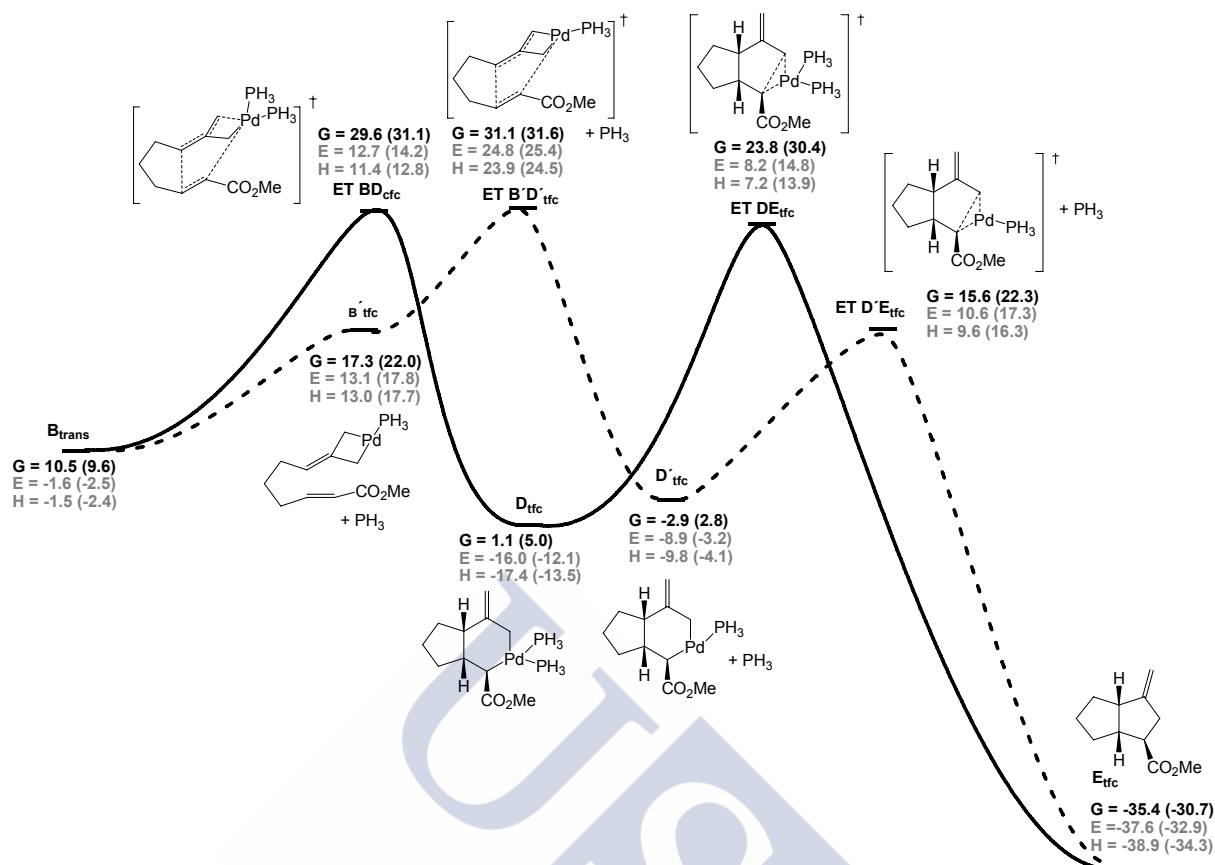


Figura 116: Coordenada de reacción para la **Ruta 2** con el sistema que presenta un éster en el alqueno, en configuración *trans*, conduciendo al cicloaducto con fusión *cis*, cuando el Pd se coordina con dos PH₃ (línea continua) o con una sola PH₃ (línea discontinua). Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema A_{trans} + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

El estudio de un mecanismo análogo que conduce a la fusión *trans* en el cicloaducto sólo nos permitió encontrar los intermedios correspondientes a la coordinación del Pd con una única PH₃, no siendo posible encontrar un estado de transición similar cuando dos ligandos están coordinados al metal (figura 117). En este caso, el carbono C11 ya no ocupa la posición vacante en la esfera de coordinación del Pd, dejada por la fosfina que se ha dissociado, como puede deducirse de la distancia Pd-C11, 3.066 Å.

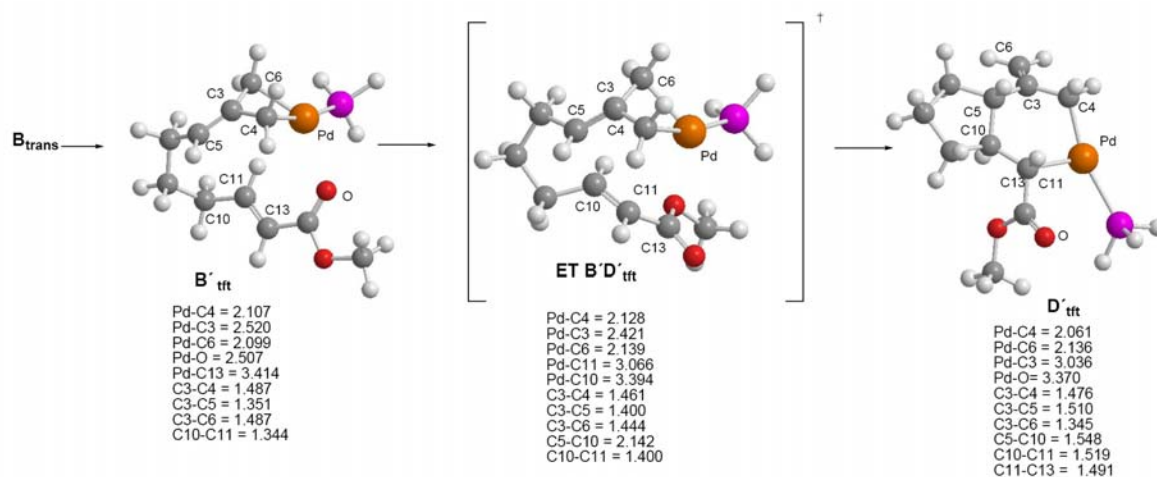


Figura 117: Intermedios encontrados para la **Ruta 2** con el sistema que presenta un grupo éster en el alqueno, en configuración *trans*, con una sola PH_3 coordinada al Pd y que conduce a la formación del intermedio bicíclico **D'tft**, con fusión *trans* entre sus anillos. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de estos intermedios (figura 118) muestran una barrera energética para la etapa metaloénica muy elevada (**ET B'D'tft**), lo que sugiere que la fusión *trans* en el cicloaducto está desfavorecida, al menos a través de este mecanismo.

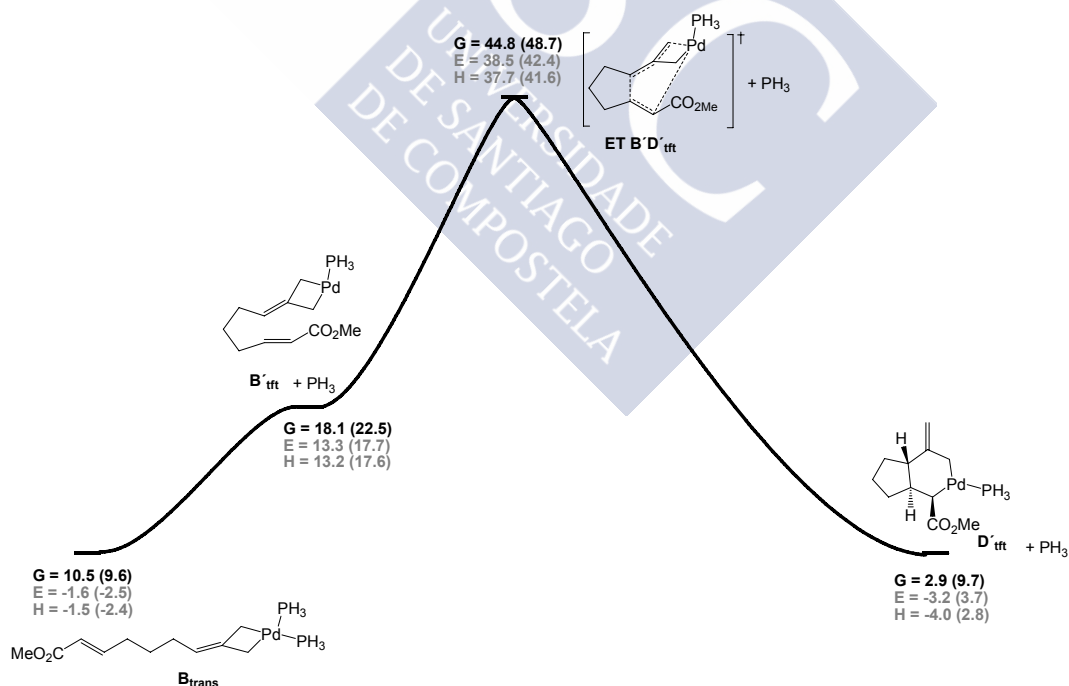


Figura 118: Coordenada de reacción para la **Ruta 2** con el sistema que presenta un grupo éster en el alqueno, en configuración *trans*, con una única PH_3 coordinada al metal, conduciendo al biciclo **D'tft**, con fusión *trans*. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_{trans}** + $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

7.2.3. Ruta 3: Ciclación tipo Michael

Cuando abordamos la búsqueda de un mecanismo a través de una ciclación tipo Michael para dar lugar a intermedios zwitteriónicos, no pudimos encontrar ningún estado de transición de ese tipo que conduzca a una fusión *cis* en el cicloaducto. De todas formas, aunque existiese dicho mecanismo, lo más favorable sería la evolución de dichos intermedios hacia el producto final, **E_{tfc}**, que conservaría la estereoquímica del producto de partida, como puede deducirse de los resultados obtenidos con el sistema análogo que posee un grupo éster en configuración *cis* (figura 105, pág. 221). Curiosamente, hemos encontrado un mecanismo de este tipo que conduce a una fusión *trans* en el producto final (figura 119). Cuando el Pd se coordina con dos PH₃, la ciclación tipo Michael tiene lugar a través del estado de transición **ET BF_{tft}**, en donde puede observarse una débil coordinación del oxígeno al metal (distancia Pd-O, 3.013 Å), que estabiliza la estructura. La coordinación al oxígeno se hace mucho más fuerte en el estado de transición **ET B'F'_{tft}** (distancia Pd-O, 2.224 Å), pasando a ocupar la posición vacante en la esfera de coordinación del Pd. La coordinación con el carbonilo también se sigue observando en los intermedios zwitteriónicos, presentando unas distancias Pd-O de 2.861 y 2.115 Å, respectivamente para **F_{tft}** y **F'_{tft}**.

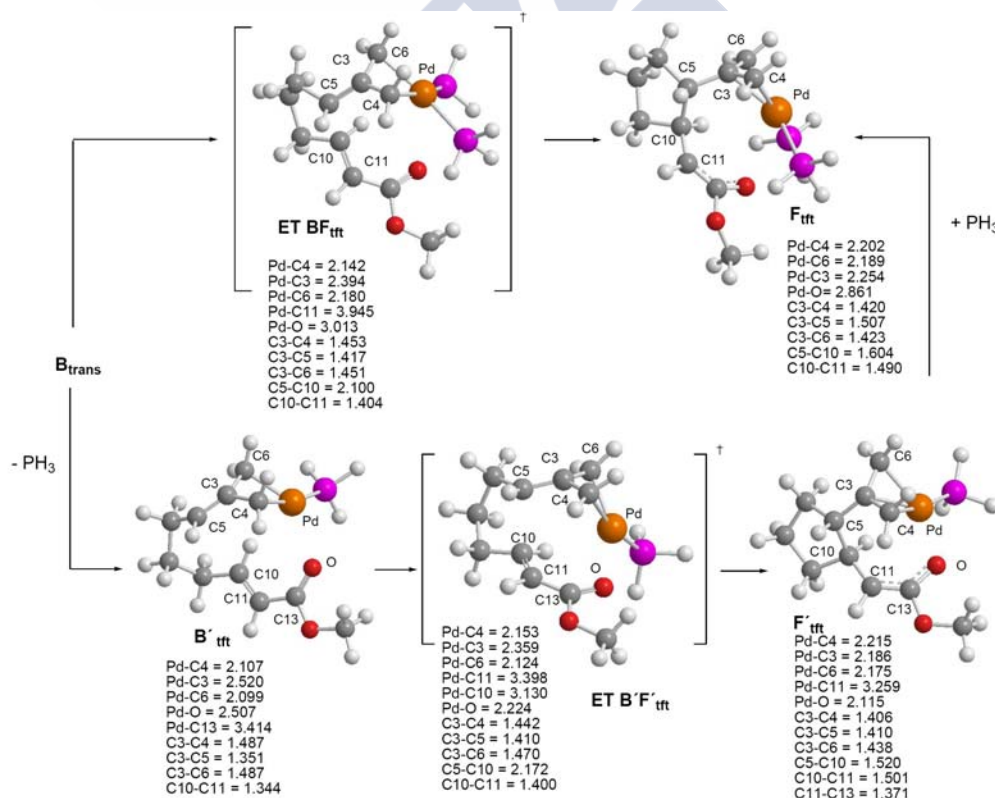


Figura 119: Intermedios encontrados para la **Ruta 3** con el sistema que presenta un grupo éster en el alqueno, en configuración *trans*, con una coordinación del Pd con una o con dos PH₃, conduciendo al intermedio zwitteriónico con fusión *trans*. Las distancias están dadas en Å.

Las barreras energéticas para ambos procesos presentan valores similares, en términos de ΔG (cálculos SP), estando favorecida la coordinación del metal con una sola PH_3 desde el punto de vista termodinámico (figura 120).

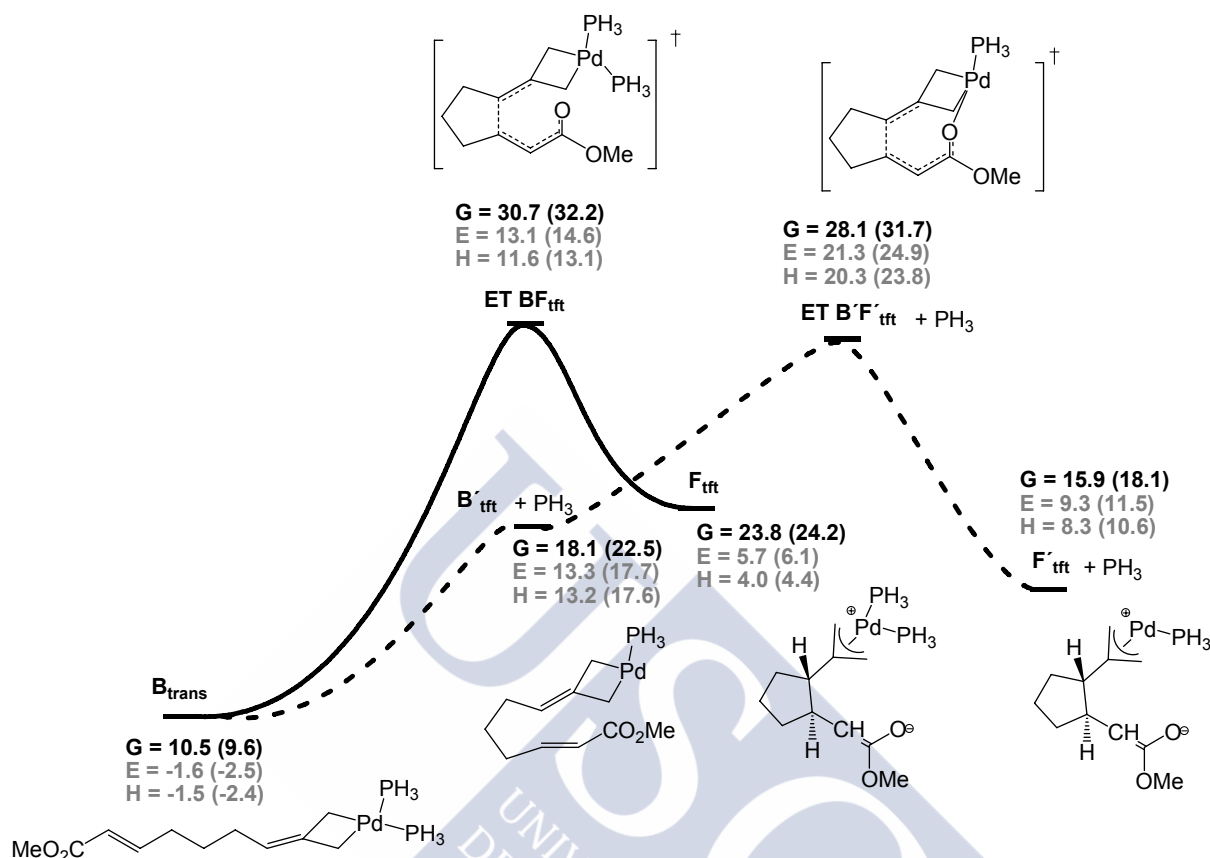


Figura 120: Coordinada de reacción para la **Ruta 3**, con el Pd coordinado con una o con dos PH_3 , conduciendo a intermedios zwitteriónicos con fusión *trans*. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $A_{\text{trans}} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

7.2.4. Comparación entre las Rutas 1, 2 y 3

Para llevar a cabo la comparación entre las tres rutas estudiadas, supondremos, de nuevo, que cuando la reacción se lleva a cabo con ligandos triisopropilfosfito, el mecanismo tendrá lugar con dos de ellos coordinados al Pd, mientras que cuando se emplean los ligandos más voluminosos, los tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfitos, sólo uno de ellos estaría unido al metal.

Así pues, en el caso de que ambas fosfinas se coordinen al Pd (figura 121), el mecanismo más favorable que conduce a una fusión *cis* en el cicloadducto es el que tiene lugar a través de un estado de transición metaloénico (**Ruta 2**), siendo la diferencia entre las etapas limitantes de ambas transformaciones bastante considerable (aproximadamente 4 kcal/mol, teniendo en cuenta la ΔG). Este mecanismo conduce al producto final que conserva la estereoquímica de la

sustancia de partida, tal y como se observa experimentalmente. La ciclación tipo Michael (**Ruta 3**), que conduce a intermedios zwitteriónicos, no ha podido encontrarse para estos sistemas; de todas formas, como ya se ha comentado, aunque la energía a través de esa ruta fuese menor, los resultados experimentales podrían explicarse de igual modo, ya que el intermedio zwitteriónico al que da lugar la ciclación tipo Michael evolucionaría más favorablemente al mismo producto final, E_{tfc} .

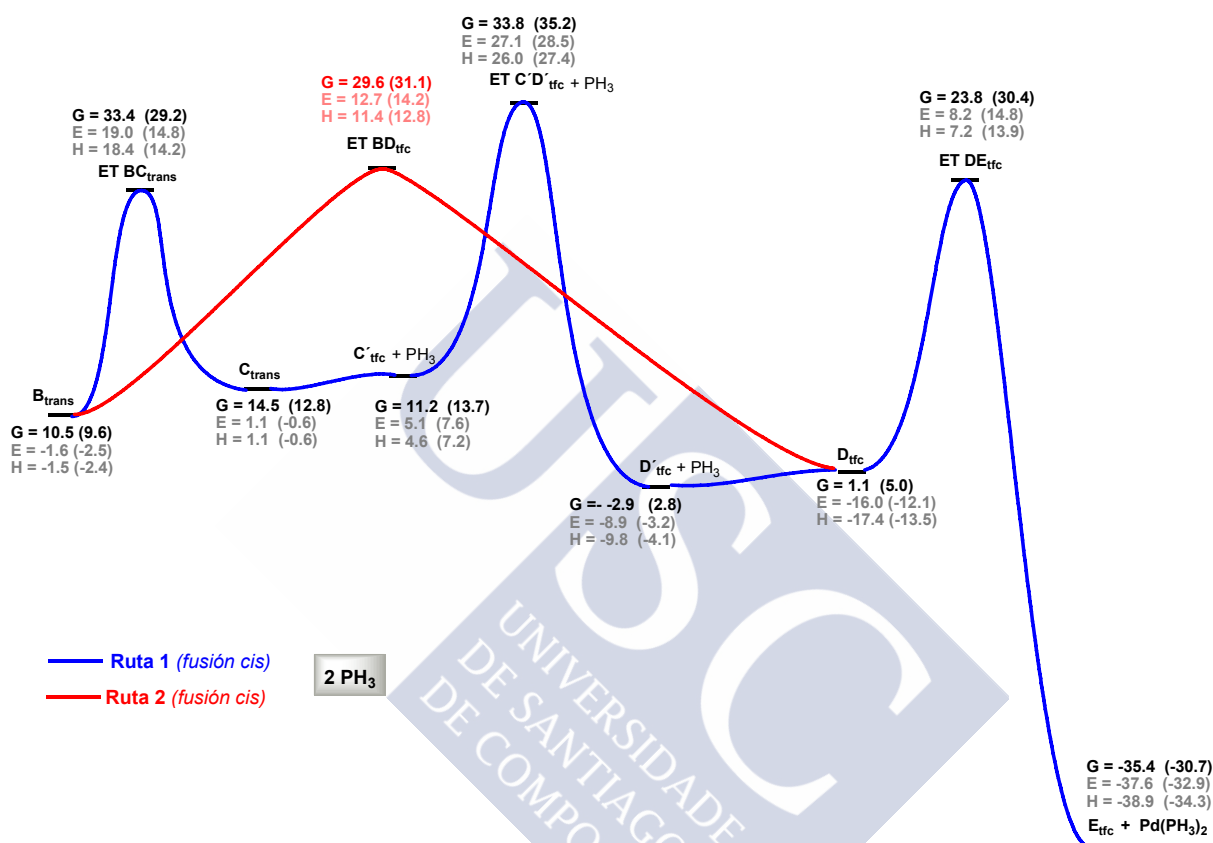


Figura 121: Comparación entre las **Rutas 1 y 2** con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *trans*, conduciendo al cicloaducto con fusión *cis* entre sus anillos, cuando el Pd se coordina con dos PH₃. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_{trans}** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Si comparamos las energías del mecanismo más favorable que conduce al cicloaducto con una fusión *cis* (**Ruta 2**, figura 121), con los que conducen a una fusión *trans* en el producto final (figura 122), manteniendo la coordinación del Pd con ambas fosfinas, puede observarse que la fusión *cis* está muy favorecida desde el punto de vista termodinámico, sin embargo, desde el punto de vista cinético, a pesar de ser la ruta más favorable, presenta una etapa limitante con energía sólo ligeramente inferior a la ciclación tipo Michael, que conduciría al producto final con una fusión *trans* (**Ruta 3**). La etapa de adición nucleófila del enolato sobre la

posición terminal del σ -alilo formado a partir del intermedio F_{ft} ha sido estudiada, encontrando que presenta barreras energéticas inferiores a las de la ciclación tipo Michael. Sin embargo, tal como hemos visto para los sistemas análogos que poseen un grupo éster en configuración *cis*, podría ser posible que el paso del π -alilo al σ -alilo, acompañado de un giro del OMe provocado por el impedimento estérico de los ligandos al aproximarse el oxígeno, hiciese que esta etapa presentase una gran energía, impidiendo la formación del producto final con una fusión *trans* entre sus anillos.

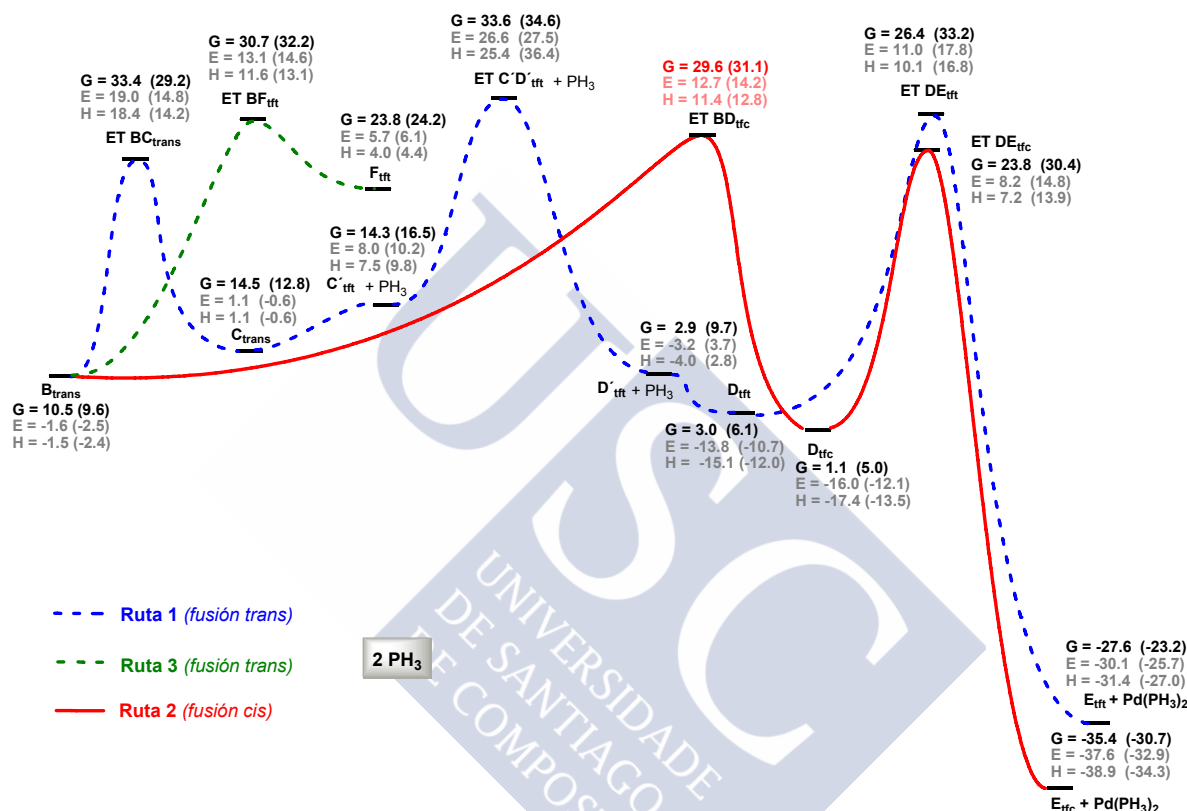


Figura 122: Comparación entre las **Rutas 1 y 2 y 3** con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *trans*, conduciendo al cicloaducto con fusión *cis* o *trans*, cuando el Pd se coordina con dos PH₃. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $A_{\text{trans}} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Cuando consideramos que el Pd se coordina con una única PH₃ y comparamos los mecanismos que conducen a una fusión *cis* en el cicloaducto (figura 123), se puede observar que, de nuevo, el mecanismo más favorable es el metaloénico (**Ruta 2**), obteniéndose el producto final con la misma estereoquímica que el de partida. La ciclación tipo Michael para estos sistemas (**Ruta 3**) no ha podido encontrarse, de todas formas, la evolución del intermedio zwitteriónico al que daría lugar la ciclación tipo Michael, evolucionaría más favorablemente al mismo

producto final, E_{tfc} .

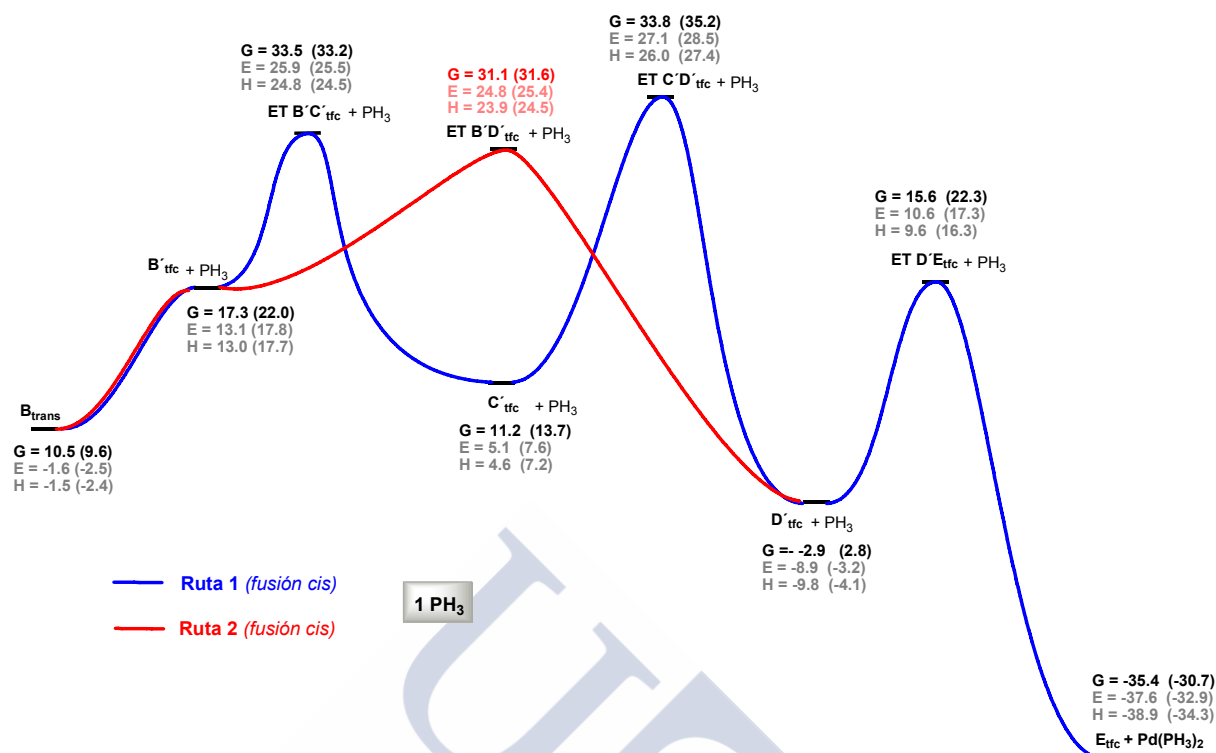


Figura 123: Comparación entre las **Rutas 1** y **2** con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *trans*, conduciendo al cicloaducto con fusión *cis*, cuando el Pd se coordina con una sola PH_3 . Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_{\text{trans}} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Si comparamos las energías de la **Ruta 2**, que conduce al cicloaducto con fusión *cis*, con los posibles mecanismos que darían lugar a una fusión *trans* en el mismo, manteniendo la coordinación de un único ligando al metal (figura 124) podemos observar que, de nuevo, la fusión *cis* está muy favorecida desde el punto de vista termodinámico, sin embargo, desde el punto de vista cinético puede observarse que presenta una etapa limitante con una barrera energética similar a la de la ciclación tipo Michael que conduciría al producto final con una fusión *trans* (**Ruta 3**). Como hemos comentado anteriormente, es posible que la **Ruta 3** pueda descartarse debido a una etapa posterior a la de la ciclación tipo Michael, lo que podría justificar los resultados experimentales.

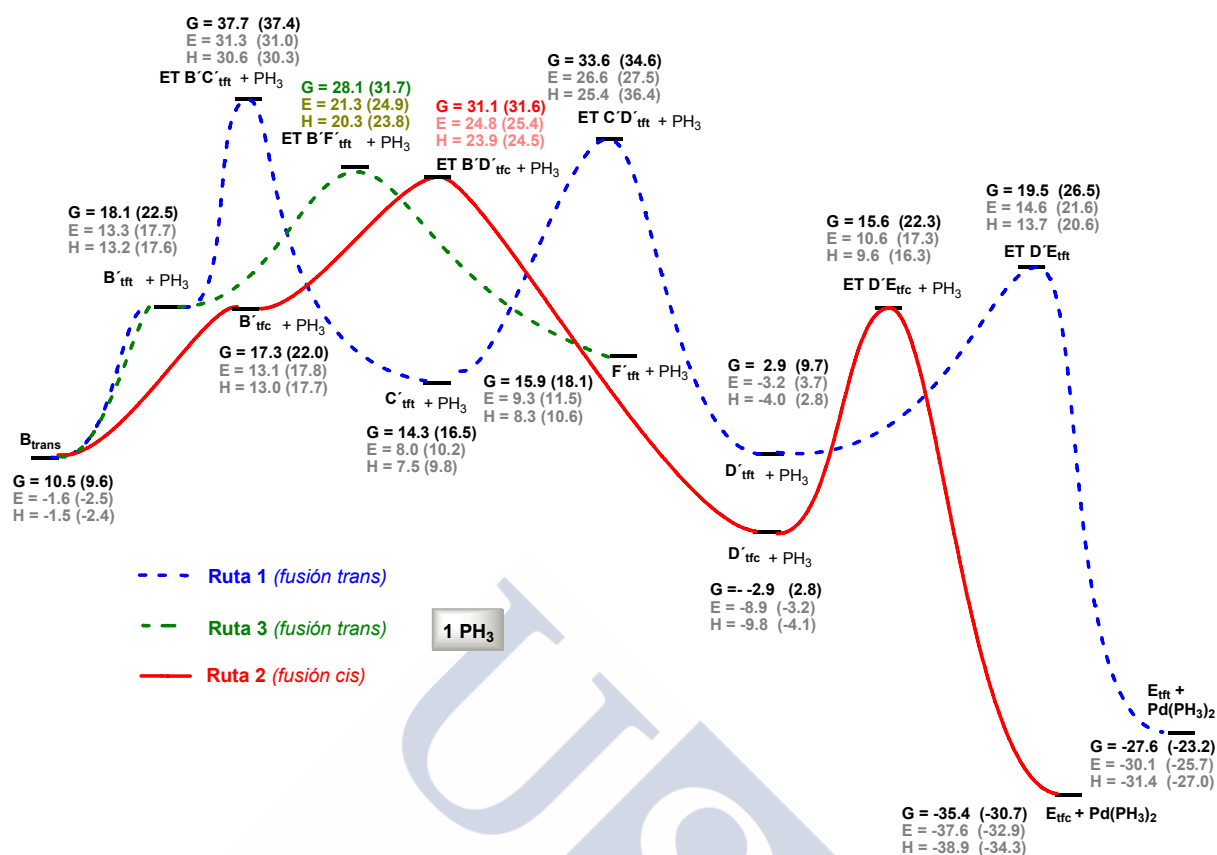
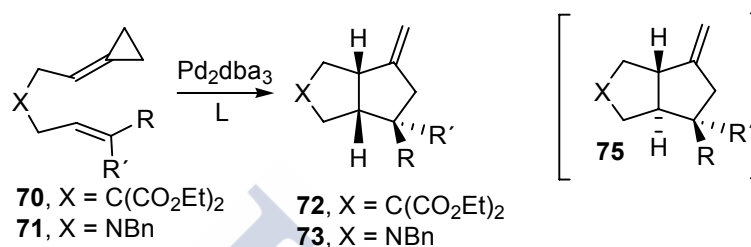


Figura 124: Comparación entre las **Rutas 1, 2 y 3** con el sistema que posee un grupo éster en el alqueno, en configuración *trans*, conduciendo al cicloaducto con fusión *cis* o *trans* entre sus anillos, cuando el Pd se coordina con una sola PH₃. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema **A_{trans}** + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

7.3. SISTEMAS QUE POSEEN UN ALQUENO TERMINAL

Los resultados experimentales^{121,122} indican que los derivados alquenilidenciclopropánicos que poseen alquenos terminales no reaccionan a través de una cicloadición [3+2] cuando se emplean ligandos triisopropilfosfito (Tabla 8, entradas 1 y 6).

Tabla 8. Resultados experimentales obtenidos para la cicloadición [3+2] de sistemas alquenilidenciclopropánicos con alquenos no activados^a



Entrada	Comp.	R	R'	L	Producto	Rendimiento
1	70e	H	H	P(OiPr) ₃	-- ^c	--
2	70e	H	H	76^b	72e+75e	83% (1:1.6)
3	70f-E	Ph	H	76^b	72f	70%
4	71e	H	H	76^b	73e	82%
5	71g-E^d	CH ₃	H	76^b	73g	57%
6	70h	CH ₃	CH ₃	P(OiPr) ₃	-- ^c	--

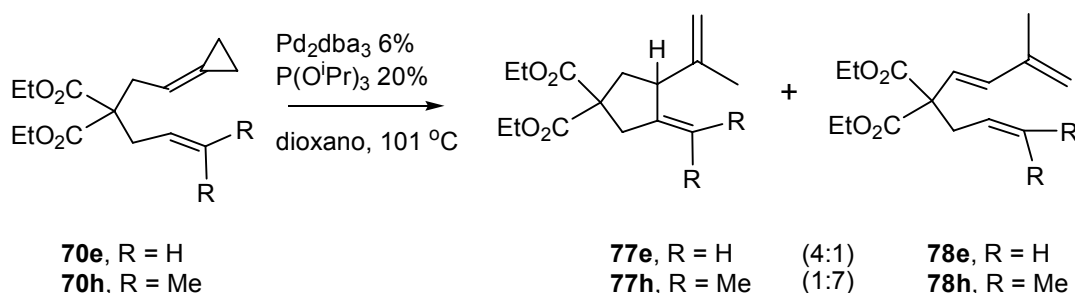
[a] La reacción se llevó a cabo en dioxano (50 mM), a reflujo y utilizando Pd₂(dba)₃ (6%) y L (20%) [b] **76**: Tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito. [c] Esta reacción conduce a productos de cicloisomerización, pero no se observaron cicloaductos. [d] Este sustrato contiene una pequeña cantidad del isómero Z (<10%).

El tratamiento del sustrato **70e**, que posee un alqueno terminal, en condiciones estándar, empleando ligandos triisopropilfosfito, no condujo al cicloaducto deseado, sino a la mezcla de dos productos **77e** y **78e**, en proporción 4:1 (esquema 106). Cuando la reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones con el compuesto dimetilado **70h**, se observó la formación del mismo tipo de productos, **77h** y **78h**, aunque en ese caso la proporción fue de 1:7 favorable al trieno acíclico **78**. Con los ligandos más voluminosos, los tris(2,4-di-*tert*-butilfenil) fosfitos, fue posible obtener el cicloaducto con alquenos no activados. Por ejemplo, el compuesto **70e** conduce a dos productos diferentes, uno que presenta fusión *cis* (**72e**) y otro que presenta fusión *trans* (**75e**), en una proporción 1:1.6, respectivamente (entrada 2, tabla 8). Sorprendentemente, en este caso el producto

¹²¹ Gulías, M.; García-Fandiño, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 384.

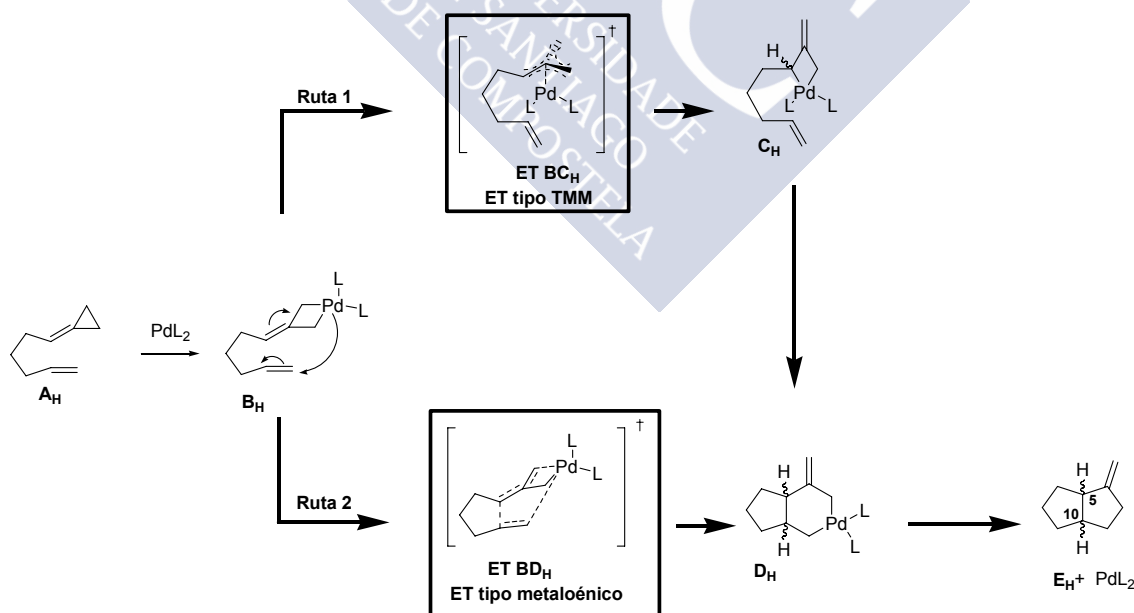
¹²² Gulías, M. Mascareñas, J. L. Tesis doctoral: *Nuevos Métodos de Ciclación y Cicloadición Basados en Catálisis Organometálica*, **2006**.

mayoritario muestra una fusión *trans* entre sus anillos. En el resto de los casos, el producto mayoritario es el que presenta fusión *cis* (entradas 3-5).



Esquema 106

En vista de estos resultados, decidimos estudiar el mecanismo a través del cual podrían reaccionar este tipo de sistemas, en donde el alqueno no está activado. Para ello, estudiamos las **Ruta 1** y **2** (esquema 107) con el sistema 5-hexenilidenciclopropano (**A_H**). La primera etapa, común para ambas rutas, consiste en la adición oxidante del $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$ en la posición distal del ciclopropano, para dar lugar al paladaciclobutano **B_H**. La **Ruta 1** implicaría una isomerización a través de un estado de transición de tipo TMM conduciendo a un paladaciclobutano **C_H**, que evolucionaría a través de una carbometalación y posterior eliminación reductora hacia el cicloaducto final. La **Ruta 2** supone que el intermedio **B_H** reaccione mediante un mecanismo de tipo metaloénico, originando el biciclo **D_H**, común a la **Ruta 1**, y que conduciría, por eliminación reductora, al cicloaducto deseado.



Esquema 107

Como era de esperar, tanto los intermedios encontrados, como sus energías (figura 125) son similares a los obtenidos con el resto de sistemas

alquilidenciclopropánicos, dado que el alqueno no interviene en el proceso.

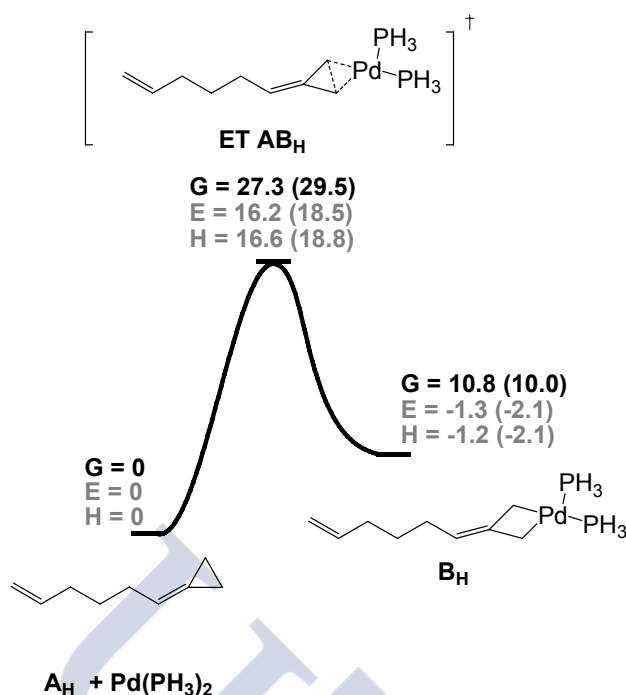


Figura 125: Coordenada de reacción para la adición oxidante del $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$ en la posición distal del ciclopropano. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_\text{H} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

7.3.1. Ruta 1: Isomerización vía TMM

Mediante este mecanismo, el intermedio B_H isomerizaría al mismo tipo de intermedios que se obtendrían partiendo de derivados metilenciclopropánicos, C_H , a través de un estado de transición tipo TMM (figura 126), en donde el Pd puede estar coordinado con dos PH_3 (ET BC_H), o con una sola PH_3 [$\text{ET B}'\text{C}'_{\text{H,fc}}$ (cuando la fusión es *cis*) o $\text{ET B}'\text{C}'_{\text{H,ft}}$ (cuando la fusión es *trans*)].

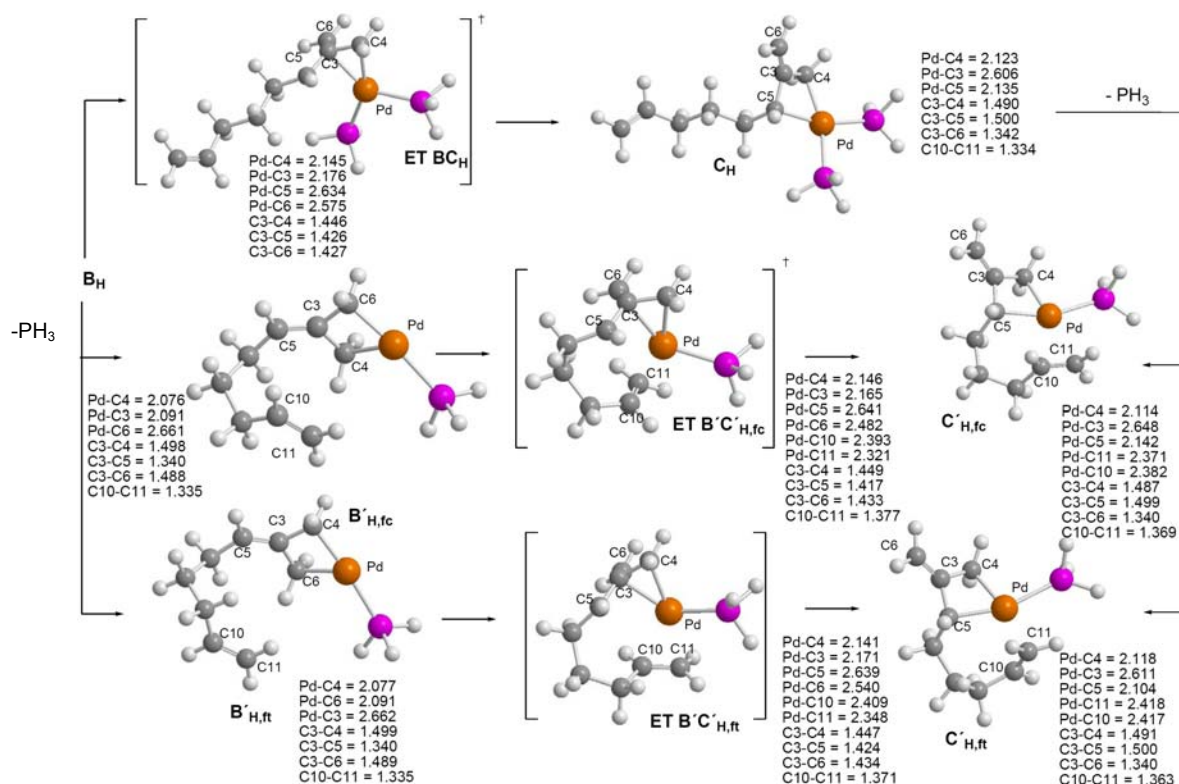


Figura 126: Intermedios encontrados para la isomerización de B_H a través de un mecanismo tipo TMM para sistemas que presentan un alqueno terminal, con una o dos PH_3 coordinadas al Pd. Las distancias están dadas en Å.

Los paladaciclobutanos $C'_{H,fc}$ y $C'_{H,ft}$, evolucionarán a través de una carbometalación para dar lugar al sistema bicíclico D_H . Nos encontramos, de nuevo, con dos posibilidades, los intermedios $C'_{H,fc}$ evolucionarán a través del estado de transición $ET\ C'D'_{H,fc}$ conduciendo a la formación del sistema bicíclico $D'_{H,fc}$, en donde la fusión entre los dos anillos es *cis*, y los intermedios $C'_{H,ft}$ evolucionarán a través del estado de transición $ET\ C'D'_{H,ft}$ conduciendo al sistema bicíclico $D'_{H,ft}$, en donde la fusión de los dos anillos es *trans* (figura 127). A continuación, se podría producir una coordinación del Pd con otra fosfina en los intermedios D_H' , para dar lugar a los sistemas $D_{H,fc}$ y $D_{H,ft}$, respectivamente.

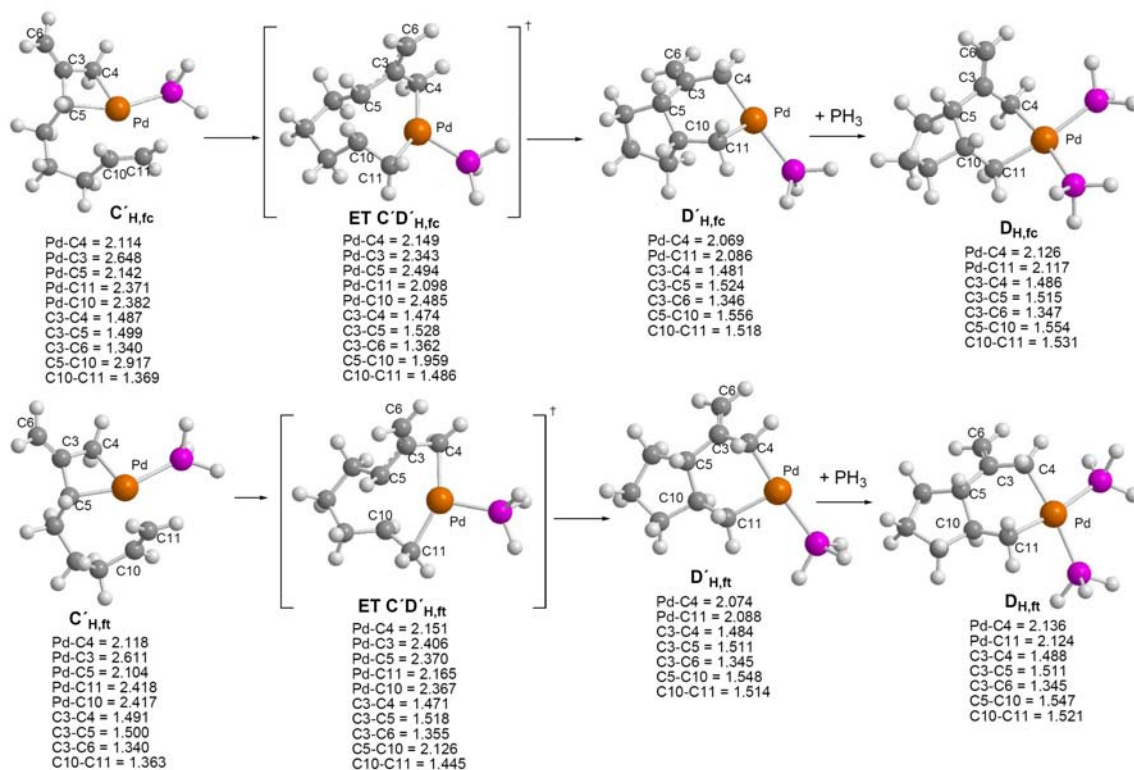


Figura 127: Intermedios encontrados para la etapa de carbometalación con sistemas que poseen un alqueno terminal, para dar lugar a intermedios de tipo D_H , con fusión *cis* o *trans* entre los anillos formados. Las distancias están dadas en Å.

Por último, una eliminación reductora sobre el sistema bicíclico $D'_{H,fc}$ o $D_{H,fc}$, conduciría al producto final $E_{H,fc}$, que presenta fusión *cis*. De forma análoga, una eliminación reductora sobre el sistema bicíclico $D'_{H,ft}$ o $D_{H,ft}$, daría lugar al cicloaducto con fusión *trans* entre sus anillos, $E_{H,ft}$ (*Mat. compl.*). Las energías de todos estos intermedios muestran que cuando el Pd se coordina con dos ligandos, la fusión *cis* es la más favorable, tanto desde el punto de vista cinético, como termodinámico, siendo la diferencia entre las barreras energéticas de las etapas limitantes (la carbometalación, $ET\ C'D'_{H,fc}$ y $ET\ C'D'_{H,ft}$) bastante elevada, aproximadamente de 6 kcal/mol (figura 128). Además, también puede observarse que las energías son mayores en este caso que cuando los sistemas presentan un grupo éster en el alqueno.

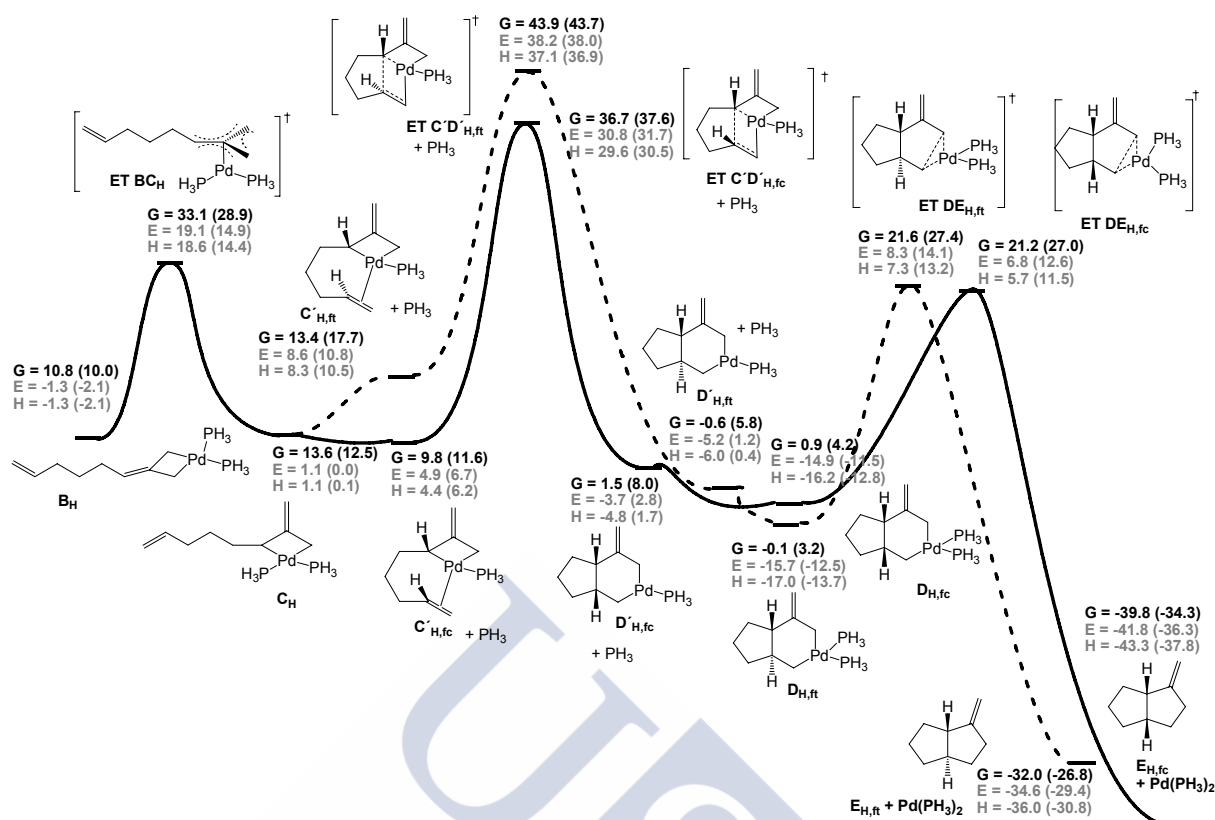


Figura 128: Coordenada de reacción para la **Ruta 1**, con el Pd coordinado con dos PH₃, conduciendo al cicloaducto con fusión *cis* o *trans*. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema A_H + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Si consideramos que el Pd solo puede coordinarse con una única PH₃, el resultado es muy similar (figura 129). De nuevo, la etapa limitante es la carbometalación, presentando una barrera energética muy inferior para el mecanismo que conduce a una fusión *cis* en el producto final (ET C'D_{H,fc}). Así pues, la fusión *cis* está muy favorecida, tanto cinética como termodinámicamente, independientemente del número de ligandos coordinados con el metal.

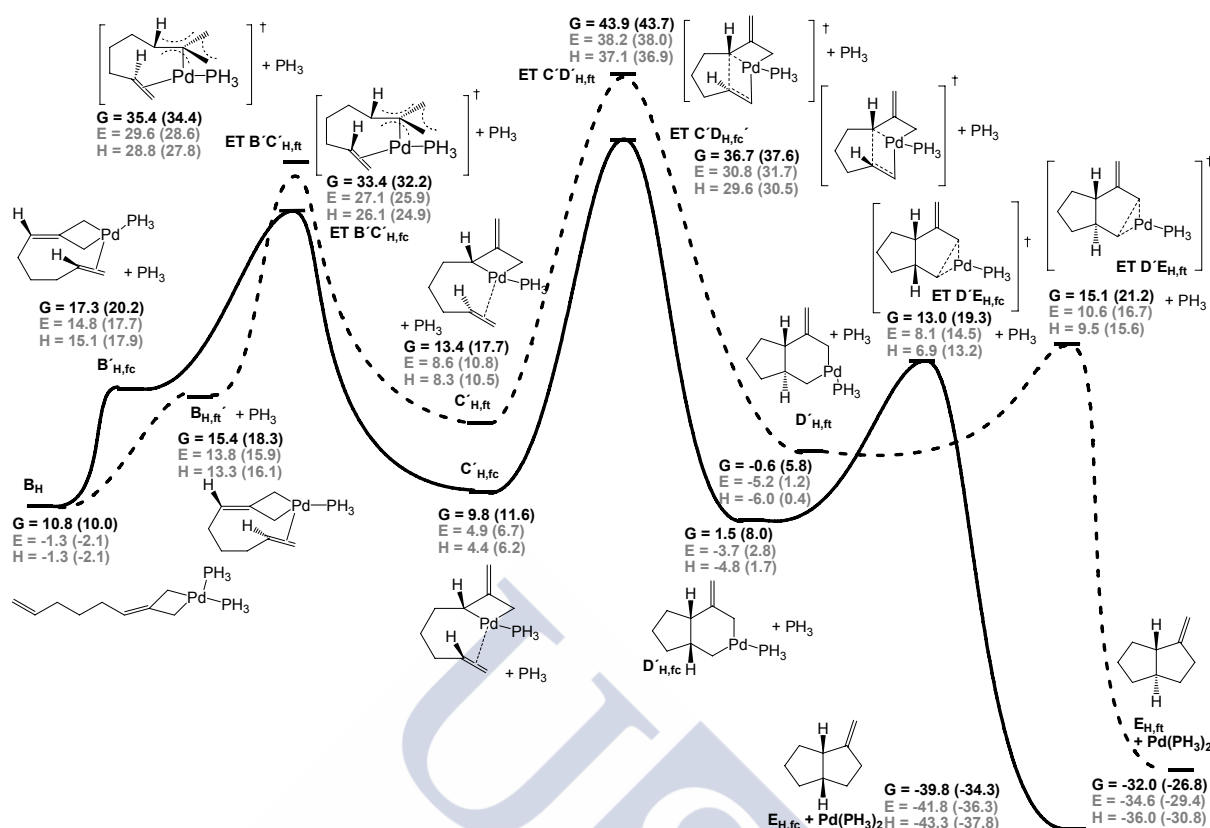


Figura 129: Coordenada de reacción para la **Ruta 1**, con el Pd coordinado con una sola PH₃, conduciendo al cicloaducto con fusión *cis* o *trans*. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema A_H + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

7.3.2. Ruta 2: Evolución metaloénica

Cuando el intermedio B_H evoluciona a través de un estado de transición de tipo metaloénico (**Ruta 2**), los intermedios que encontramos se muestran en la figura 130. Si el Pd se coordina con dos fosfinas, el estado de transición mediante el que tiene lugar la reacción es el **ET BD_{H,fc}**. El carbono C6 del alilo está bastante alejado del Pd, por lo que empieza a desaparecer el complejo de π-alilo, aunque todavía está coordinado al metal (distancia Pd-C6 = 2.321 Å). Las distancia entre los carbonos C5-C10 (2.107 Å), y entre el Pd-C11 (2.470 Å) también son bastantes cortas, lo que indica que este estado de transición es bastante tardío. Si el Pd únicamente se coordina con una PH₃, el sistema B'_{H,fc} evoluciona a través del estado de transición **ET B'D'_{H,fc}**, que presenta una distancia entre los carbonos C5-C10 de 2.335 Å, un poco mayor que cuando el Pd se coordina con dos PH₃. Sin embargo, la distancia del metal al carbono C11 es menor que en el caso del estado de transición anterior (2.361 Å), debido a que en la esfera de coordinación del metal existe una vacante, que estaría ligeramente ocupada por el carbono C11.

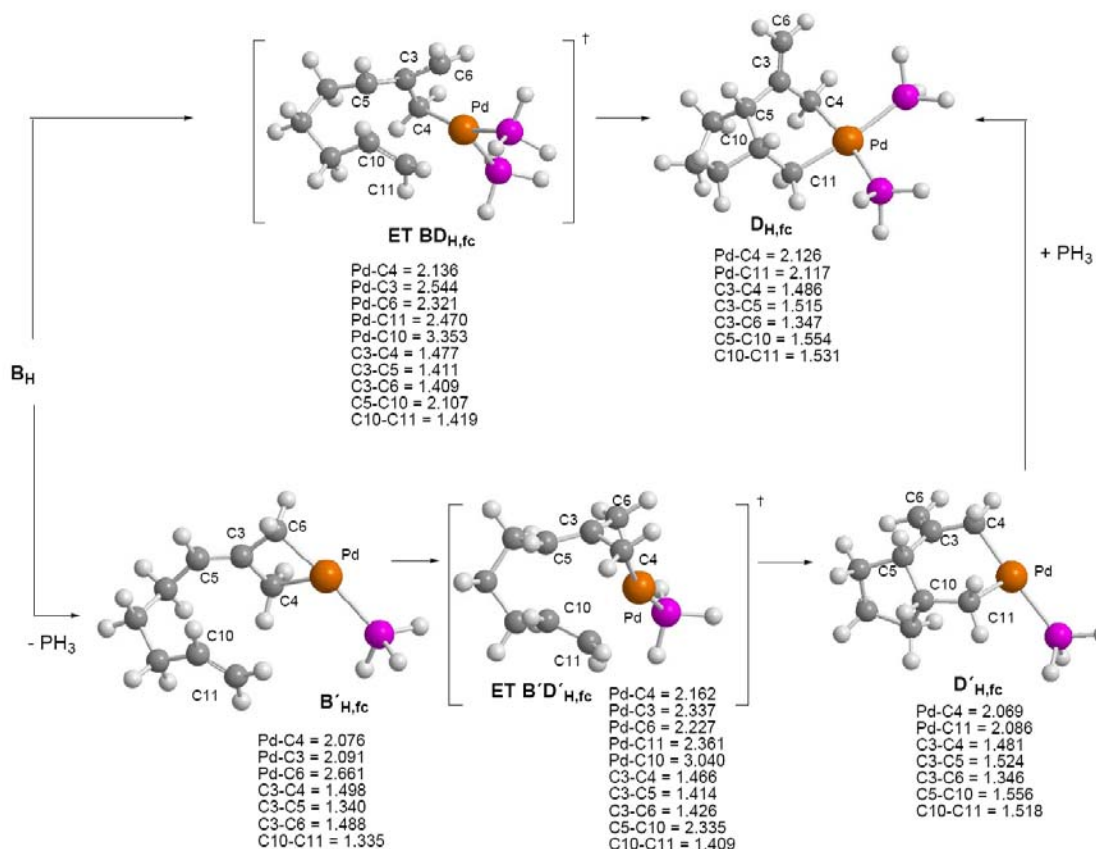


Figura 130: Intermedios encontrados para la **Ruta 2** con el sistema que presenta un alqueno terminal y que conduce a un intermedio bicíclico de tipo **D_H**, con fusión *cis*. Las distancias están dadas en Å.

La siguiente etapa sería una eliminación reductora que conduciría al cicloaducto con fusión *cis* entre los anillos formados. El diagrama energético de estos intermedios (figura 131) muestra que la coordinación del Pd con una sola fosfina favorece claramente la reacción, siendo la diferencia entre las barreras de las etapas limitantes muy elevada, aproximadamente 6 kcal/mol (en términos de ΔG , cálculos SP).

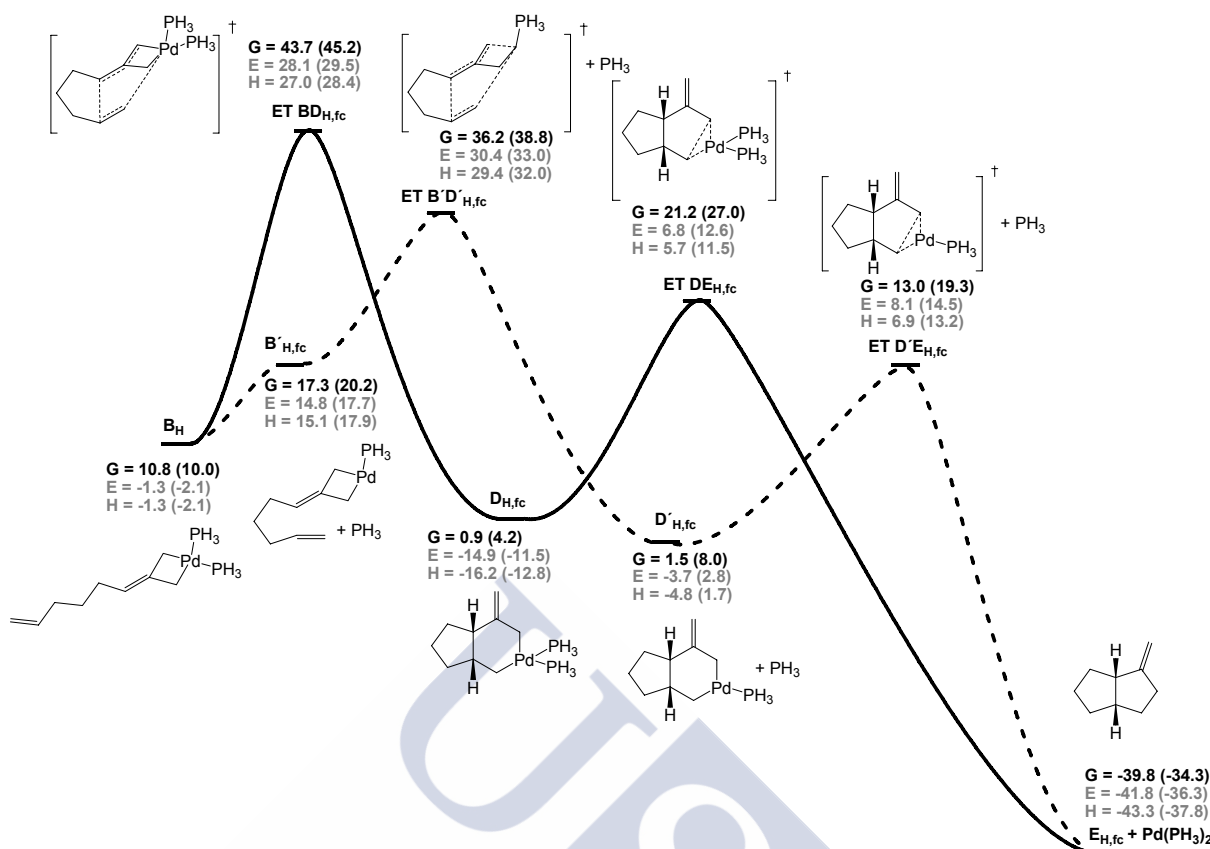


Figura 131: Coordenada de reacción para la **Ruta 2** con el sistema que posee un alqueno terminal, con una coordinación del Pd con una o dos PH_3 , conduciendo al cicloaducto con fusión *cis*. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_{\text{H}} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Cuando estudiamos un mecanismo análogo, para dar lugar al producto final con fusión *trans*, encontramos los intermedios que se muestran en la figura 132. Puede observarse que en este caso, cuando el Pd se coordina a una única PH_3 en el estado de transición $\text{ET B'D'}_{\text{H,ft}}$, el carbono C11 se coordina más débilmente al metal que en los casos anteriores, encontrándose a una distancia de 2.520 Å. Dicha distancia no es muy diferente de la que presenta el estado de transición $\text{ET BD}_{\text{H,ft}}$, siendo en este caso de 2.698 Å. La siguiente etapa sería la eliminación reductora, que conduciría al producto final $\text{E}_{\text{H,ft}}$.

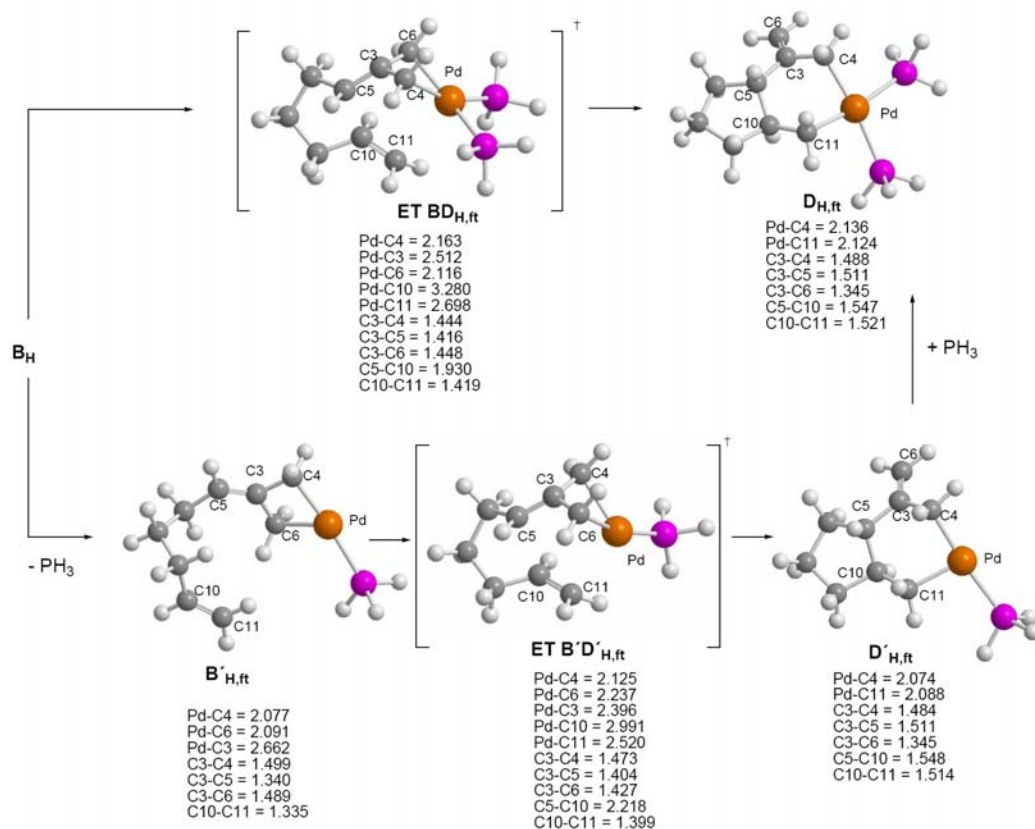


Figura 132: Intermedios encontrados para la **Ruta 2** con el sistema que presenta un alqueno terminal y que conduce a un intermedio bicíclico de tipo **D_H**, con fusión *trans*. Las distancias están dadas en Å.

Las energías de los intermedios involucrados en la **Ruta 2** para el sistema que posee un alqueno terminal (figura 133) ponen de manifiesto que la reacción es más favorable cuando el metal se coordina con un único ligando, siendo la diferencia (en términos de energía libre de Gibbs, cálculos SP) entre las etapas limitantes de ambos mecanismos aproximadamente de 3 kcal/mol.

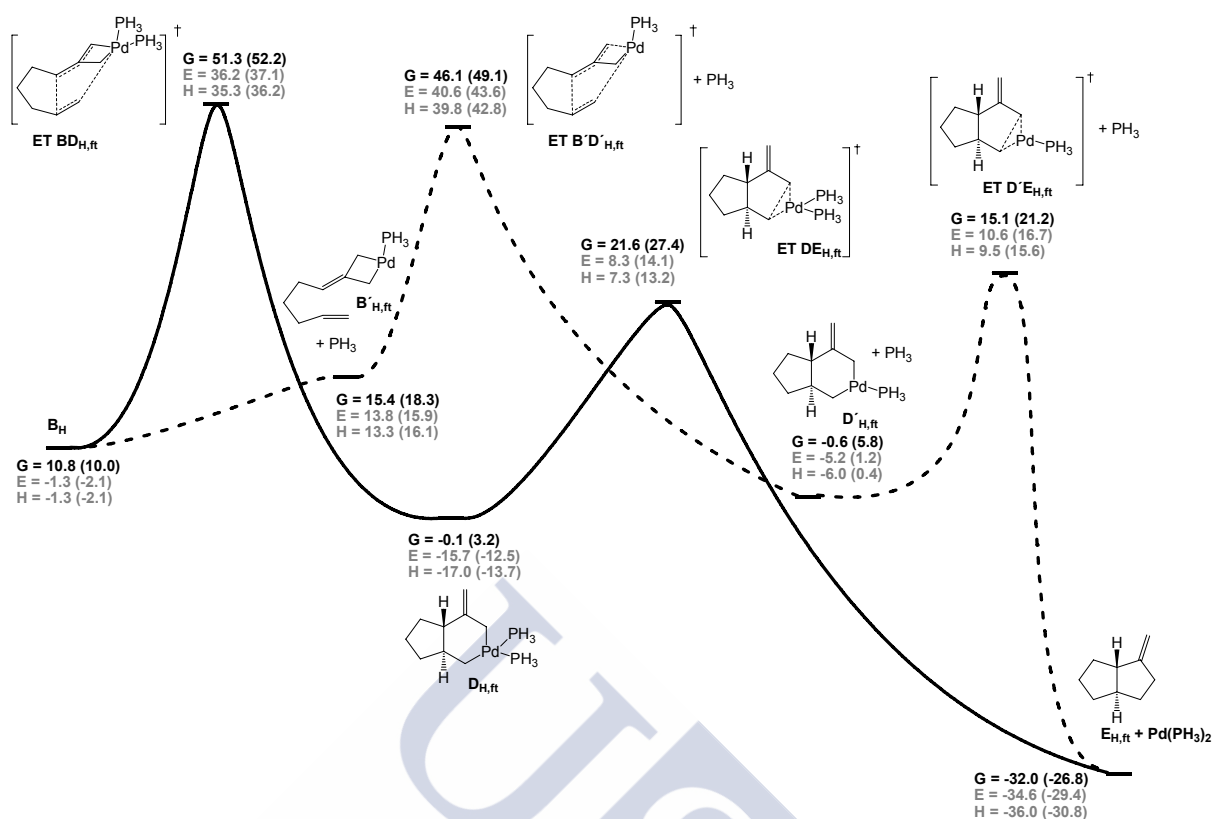


Figura 133: Coordenada de reacción para la **Ruta 2** con el sistema que posee un alqueno terminal, con una coordinación del Pd con una o dos PH₃, conduciendo al cicloaducto con fusión *trans*. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema A_H + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

7.3.3. Comparación entre las Rutas 1 y 2. Conclusiones

Cuando consideramos que el Pd se coordina con dos PH_3 , y comparamos los mecanismos que conducen a una fusión *cis* en el producto final (figura 134), se puede observar que el mecanismo más favorable es el que transcurre a través de la **Ruta 1**, es decir mediante una isomerización tipo TMM y posterior evolución del intermedio formado según el mecanismo propuesto por Lautens¹¹¹ para los derivados metilenciclopropánicos.

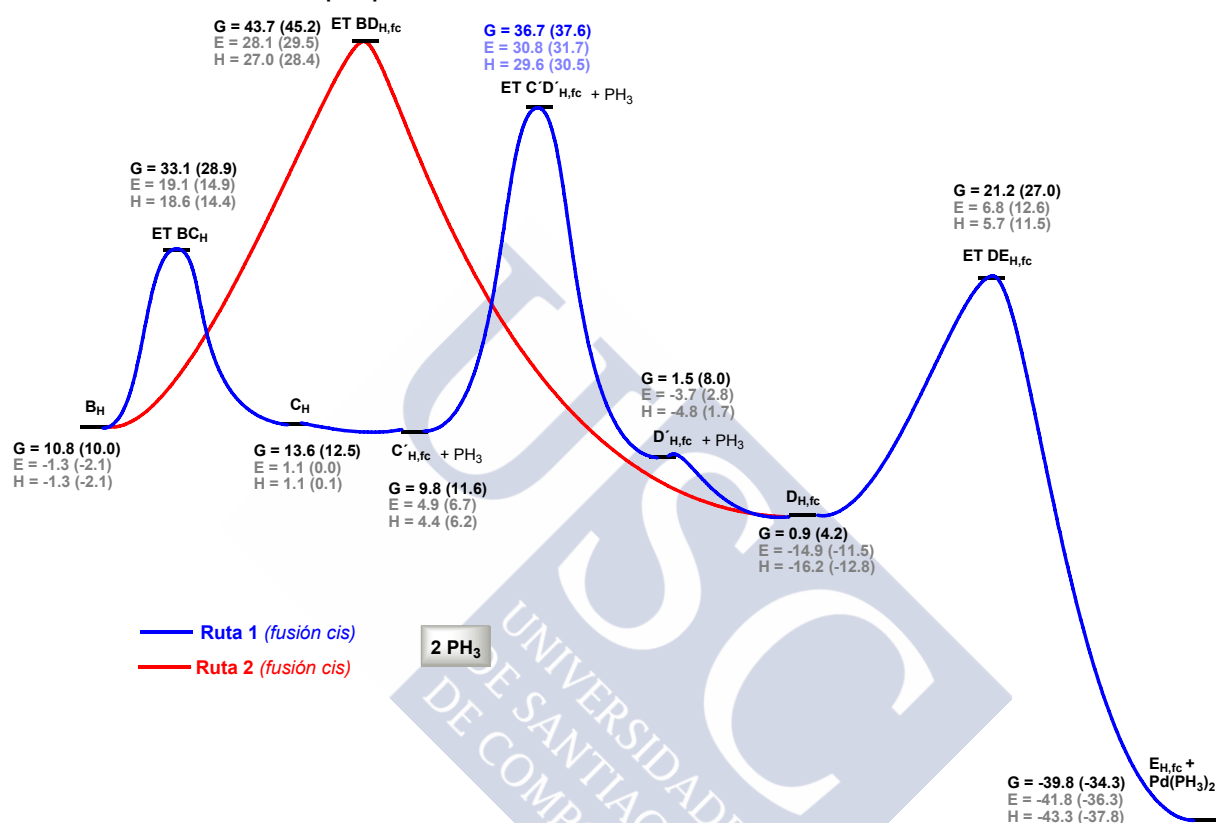


Figura 134: Comparación entre las **Rutas 1** y **2** para el sistema que posee un alqueno terminal, con una coordinación del metal con dos PH_3 , conduciendo al producto final con fusión *cis*. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_H + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Si comparamos este mecanismo a través de la **Ruta 1**, que conduce a una fusión *cis* en el cicloaducto, con los mecanismos encontrados que darían lugar al producto final con una fusión *trans* (figura 135), podemos observar que la fusión *cis* en el cicloaducto sigue estando favorecida, tanto cinética como termodinámicamente.

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597.

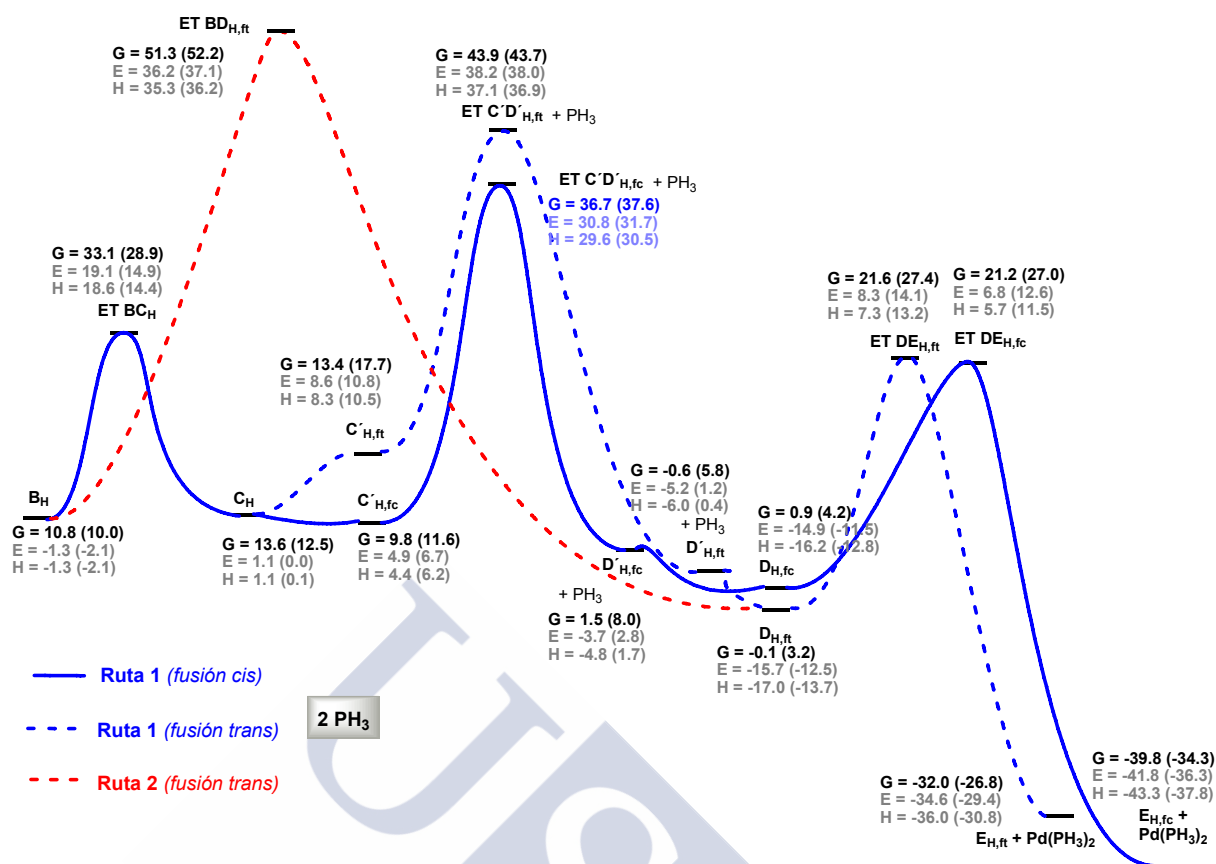


Figura 135: Comparación entre las **Rutas 1 y 2** para el sistema que posee el alqueno terminal, con una coordinación del metal con dos PH_3 , conduciendo al producto final con fusión *cis* o *trans*. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $\text{A}_{\text{H}} + \text{Pd}(\text{PH}_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Si consideramos que el Pd se coordina con un único ligando, y comparamos los mecanismos encontrados que conducen a una fusión *cis* en el producto final (figura 136), podemos observar las **Rutas 1 y 2** presentan etapas limitantes muy similares (ET $\text{C'D'}_{\text{H,fc}}$ para la **Ruta 1** y ET $\text{B'D'}_{\text{H,fc}}$ para la **Ruta 2**) estando ligeramente favorecida la **Ruta 1** (en términos de ΔG , cálculos SP).

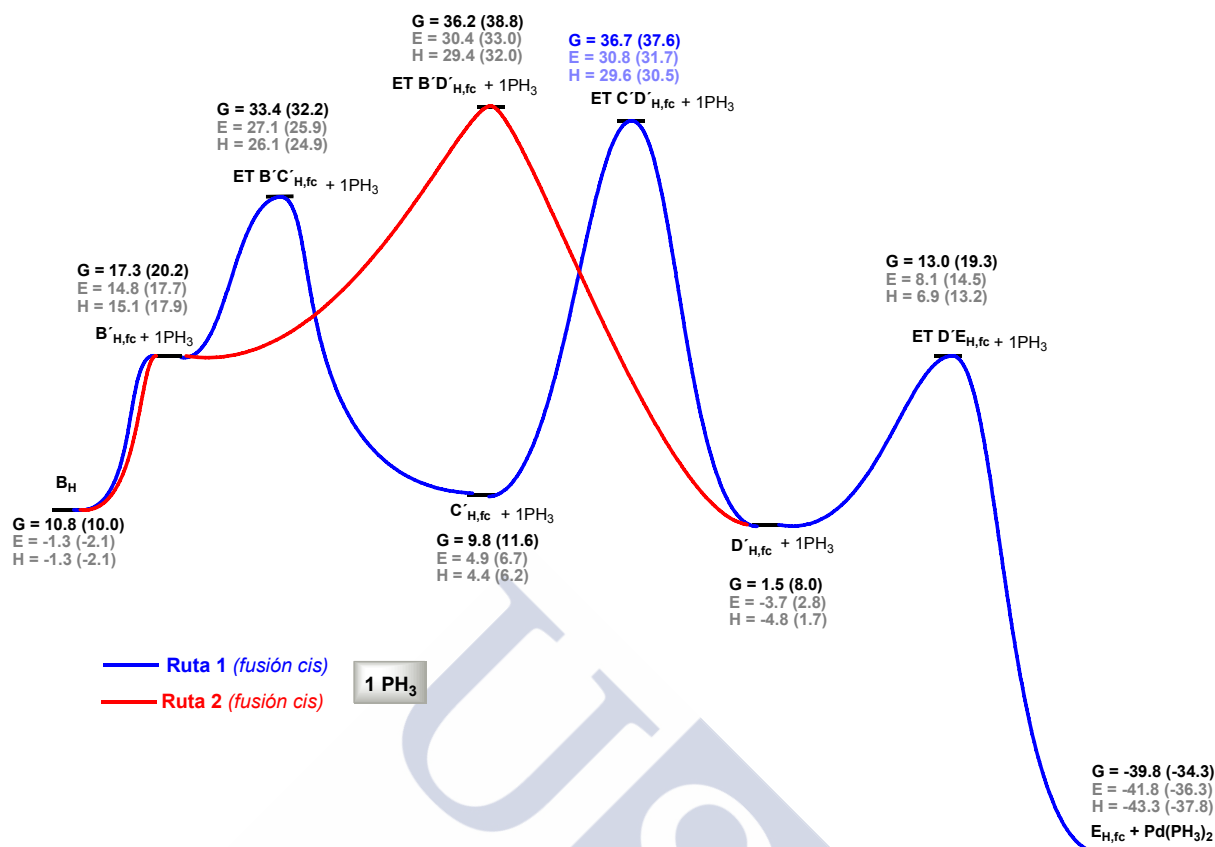


Figura 136: Comparación entre las **Rutas 1 y 2** para el sistema que posee el alqueno terminal, con una coordinación del metal con una sola PH_3 , conduciendo al cicloaducto con fusión *cis*. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema $A_H + Pd(PH_3)_2$. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Por último, si comparamos la **Ruta 1**, considerándola como la más favorable de las que darían lugar al cicloaducto con fusión *cis*, con los mecanismos que conducen a una fusión *trans* entre sus anillos, teniendo en cuenta una coordinación del Pd con una sola PH_3 (figura 137), se puede observar que, de nuevo, lo más favorable es el mecanismo que conduce a una fusión *cis* en el producto final.

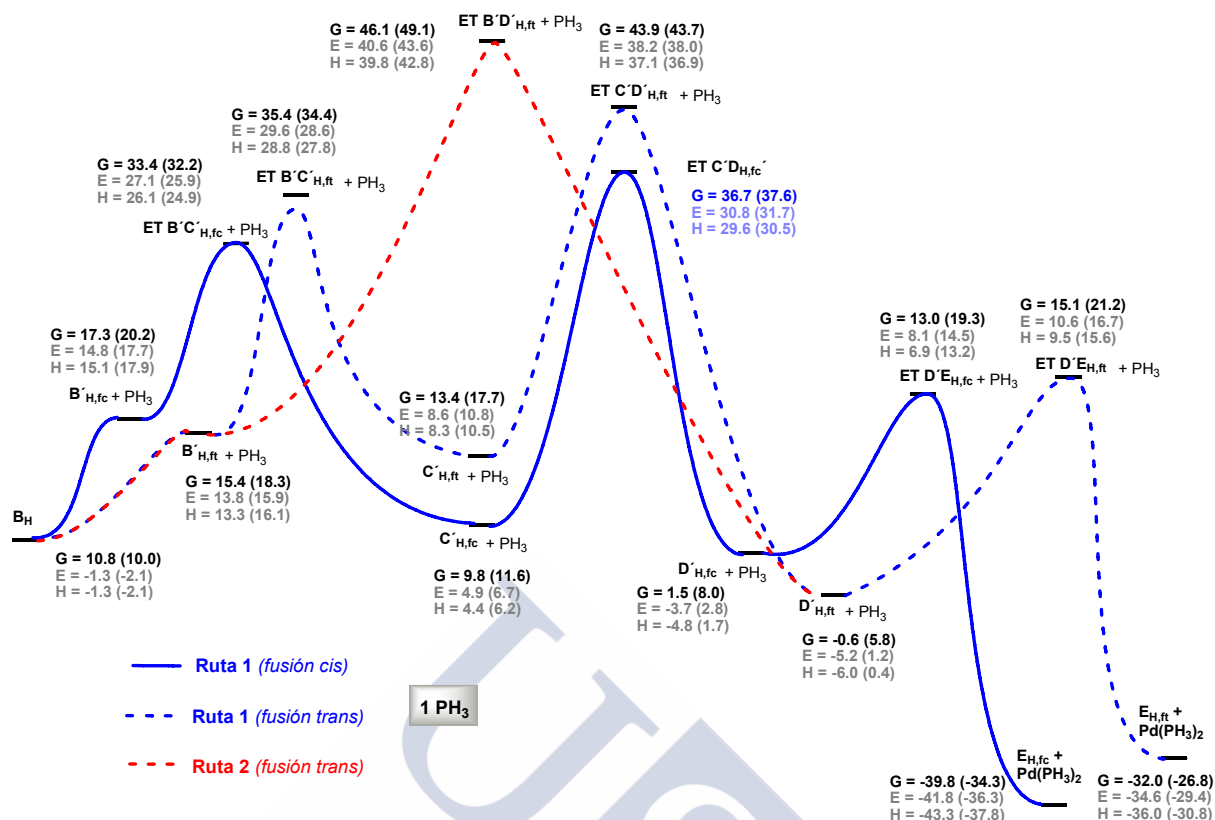
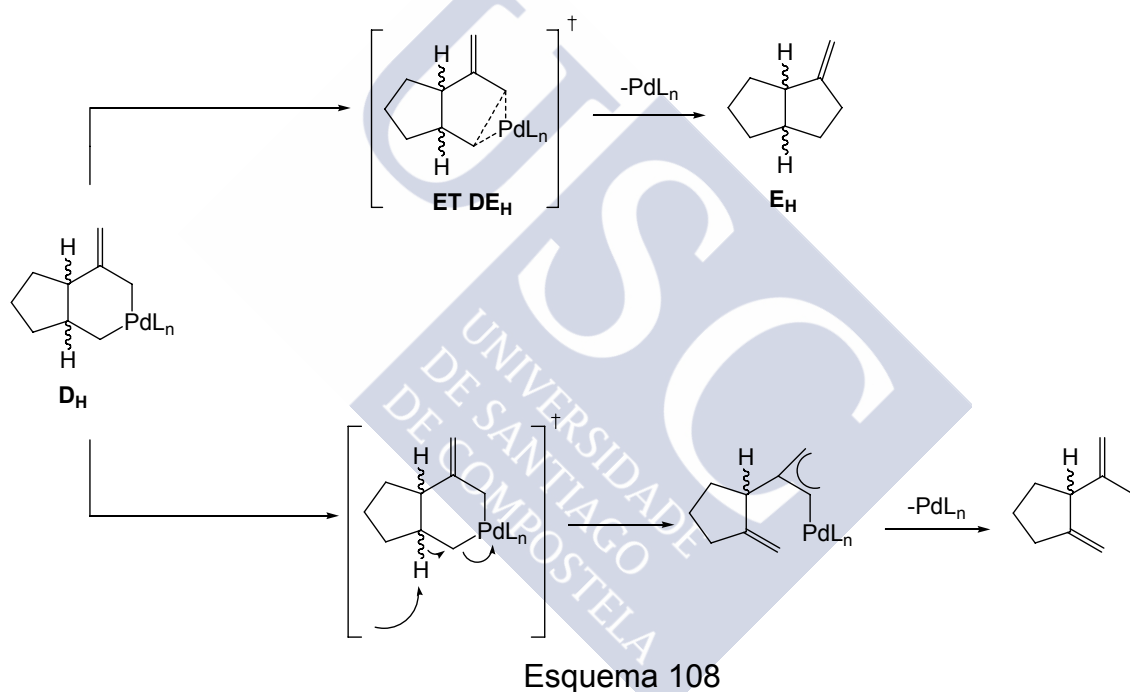


Figura 137: Comparación entre las **Ruta 1** y **2** para el sistema que posee el alqueno terminal, con una coordinación del metal con una sola PH₃, conduciendo al cicloaducto con fusión *cis* o *trans*. Las energías están dadas en kcal/mol y referidas al sistema A_H + Pd(PH₃)₂. Los valores entre paréntesis corresponden a cálculos SP.

Los resultados obtenidos no pueden explicar por qué se obtiene un mayor porcentaje de cicloaducto con fusión *trans* en el caso del sustrato **70e** (Tabla 8, entrada 2, pág. 241), aunque sí concuerdan con el resto de datos experimentales, en donde la fusión *cis* es la más favorable (Tabla 8, entradas 3-6, pág. 241). De todas formas, debemos tener en cuenta que no estamos trabajando con el sistema real, sino con un modelo, por lo que debemos interpretar los datos desde un punto de vista cualitativo.

La investigación realizada no da respuesta a por qué en el caso de los ligandos triisopropilfosfito la cicloadición [3+2] no conduce al cicloaducto deseado (esquema 106, pág. 242). En los últimos años, se han descrito numerosos ejemplos de reacciones catalizadas por metales, sobre todo por Pd, que pueden acelerarse sustancialmente si se utilizan ligandos apropiados. En muchos casos dichos ligandos tienen en común un elevado volumen estérico, con lo que podrían dificultarse reacciones competitivas de β-eliminación. Son, por ejemplo, muy conocidos los efectos acelerantes de las fosfinas de Buchwald en procesos de

acoplamiento C-C, C-N, C-O.¹⁴⁰ Quizá los resultados más relevantes de aceleración con ligandos voluminosos los ha publicado el grupo de Fu en reacciones de acoplamiento C-C que normalmente dan problemas de β -eliminación.¹⁴¹ Esto puede estar relacionado con los resultados que nos ocupan, ya que si, una vez formado el intermedio bicíclico **D_H**, éste evoluciona a través de una β -eliminación de H en lugar de experimentar una eliminación reductora, se obtendría el producto que se observa experimentalmente con los ligandos triisopropilfosfito (esquema 108). A pesar de que no se han realizado estudios computacionales al respecto, sería posible que una vez formado el intermedio **D_H**, en el caso de los ligandos triisopropilfosfito, la β -eliminación tuviese lugar para conducir al producto observado experimentalmente, mientras que el ligando más voluminoso podría hacer que esa etapa tuviese una energía muy elevada, haciendo más favorable la eliminación reductora y obteniéndose el cicloaducto deseado, **E_H**.



¹⁴⁰ (a) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131. (b) Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1871. (c) Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13978. (d) Nguyen, H. N.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11818. (e) Minirevisión: Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 366.

¹⁴¹ Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.

8. ESTUDIOS EN DISOLUCIÓN

Además de los estudios en fase gas, también se han llevado a cabo estudios en disolución, utilizando distintos disolventes, como acetonitrilo (en el que las reacciones no funcionan desde el punto de vista experimental) y tolueno (en donde la cicloadición se produce experimentalmente). Para su realización, se ha empleado el modelo PCM (Tomasi's polarizable Continuum Model),¹⁴² que define la cavidad como la unión de una serie de esferas atómicas solapadas, pero las diferencias en la energía encontradas empleando uno u otro disolvente no son significativas.

9. CONCLUSIONES

1. El mecanismo más favorable para la cicloadición [3+2] de derivados ciclopropánicos con alquenos y alquinos implica la formación de un paladaciclobutano en la primera etapa, por medio de una adición oxidante del complejo de Pd en la posición distal del ciclopropano.

2. El mecanismo de la cicloadición de los metilenciclopropanos con alquinos es similar al propuesto por Lautens,¹¹¹ no observándose diferencias significativas provocadas por la sustitución en el triple enlace que justifiquen que determinados sistemas reaccionen y otros no, lo que sugiere que pudiesen existir mecanismos de reacción competitivos, distintos a los estudiados, que condujesen a la desactivación del catalizador.

3. El mecanismo de la cicloadición de los alquilidenciclopropanos con alquinos que poseen un sustituyente distinto a un grupo carbonílico transcurre a través de una isomerización de dichos sistemas a los metilenciclopropanos correspondientes, que evolucionarán mediante un mecanismo análogo al propuesto por Lautens.¹¹¹ Cuando el triple enlace está sustituido con un grupo carbonilo, el sistema puede experimentar una ciclación tipo Michael, para dar lugar a un intermedio zwitteriónico,

¹⁴² (a) Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* 1981, 55, 117. (b) Miertus, S.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* 1982, 65, 239. (c) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* 1996, 255, 327. (d) Cancès, M. T.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* 1997, 107, 3032. (e) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* 1997, 107, 3210. (f) Cossi, M.; Barone, V.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* 1998, 286, 253. (g) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Comp. Chem.* 1998, 19, 404. (h) Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem.* 1998, A 102, 1995. (i) Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* 1997, 106, 5151. (j) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, E. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 1999, 464, 211. (k) Silla, E.; Tunon, I.; Pascual-Ahuir, J. L. *J. Comp. Chem.* 1994, 15, 1127. (l) Cossi, M.; Barone, V.; Robb, M. A. *J. Chem. Phys.* 1999, 111, 5295. (m) Cossi, M.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* 2000, 112, 2427. (n) Cossi, M.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* 2001, 115, 4708. (ñ) Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* 2001, 114, 5691. (o) Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* 2002, 117, 43. (p) Mennucci, B.; Cancès, E.; Tomasi, J. *J. Phys. Chem.* 1997, B 101, 10506. (q) Cammi, R.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Phys. Chem.* 1999, A 103, 9100. (r) Cammi, R.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Phys. Chem.* 2000, A 104, 5631.

¹¹¹ (a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 8821. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9597.

que reaccionará a través de caminos alternativos más favorables en energía, conduciendo a un producto final, distinto del cicloaducto deseado.

4. El mecanismo de la cicloadición de los alquilidenciclopropanos con alquenos que poseen un grupo éster en su posición terminal depende en gran medida de distintos factores, tales como la configuración del grupo éster en el alqueno (*cis* o *trans*), la coordinación del metal con uno o con dos ligandos, etc. Dicha dependencia permite explicar, computacionalmente, la mayor parte de los resultados experimentales obtenidos con estos sistemas.

a) *En el caso de los sistemas que presentan un grupo éster en el alqueno, en configuración cis:*

-si el Pd se coordina con dos ligandos PH_3 , el paladaciclobutano evolucionará a través de una ciclación tipo Michael para dar lugar a un intermedio zwitteriónico, lo que explicaría la epimerización observada en el producto final con estos sistemas. Esta situación modeliza bien los resultados obtenidos con los ligandos triisopropilfosfito.

-si el Pd se coordina con una sola PH_3 , el mecanismo más favorable es la isomerización del alquenilidenpaladaciclobutano a un metilidenpaladaciclobutano que evolucionará según el mecanismo propuesto por Lautens,¹¹¹ conduciendo al cicloaducto con la misma estereoquímica que el producto de partida. Esta situación modeliza bien los ligandos más voluminosos.

b) *En el caso de los sistemas que presentan un grupo éster en trans al alqueno*, lo más favorable es una evolución a través de un mecanismo de tipo metaloénico, tanto cuando el Pd se coordina con dos fosfinas o solamente con una de ellas, conduciendo, en ambos casos, al cicloaducto esperado, que mantiene la estereoquímica de la sustancia de partida, tal como se observa experimentalmente.

5. El mecanismo más favorable para la cicloadición de los alquilidenciclopropanos con alquenos terminales tiene lugar a través de una isomerización del paladaciclobutano obtenido en la primera etapa a un metilidenpaladaciclobutano que evolucionará según el mecanismo propuesto por Lautens,¹¹¹ conduciendo preferentemente al cicloaducto con fusión *cis* entre sus anillos.

6. La fusión *trans* obtenida en el cicloaducto final con algunos de los sistemas, a pesar de ser la menos favorecida termodinámicamente, puede ser fácilmente explicada mediante los mecanismos estudiados, ya que no presenta barreras energéticas demasiado elevadas para que pueda tener lugar.

Parte experimental



1. Procedimientos generales	263
2. Síntesis del sistema dienínico sencillo 20	265
2.1. Preparación del 6-bromo-2-hexeno (24)	265
2.2. Preparación del 4-penten-1-al (25)	268
2.3. Preparación del undeca-1, 9-dien-5-ol (23)	270
2.4. Preparación de la undeca-1, 9-dien-5-ona (22)	272
2.5. Preparación del dienino 20a	274
2.6. Preparación del dienino 20b	276
3. Metátesis del sistema dienínico 20 . Procedimiento general	278
3.1. Metátesis del dienino 20a	278
3.2. Metátesis del dienino 20b	278
4. Síntesis de los dieninos 21a , 21b , 21c y 21d	281
4.1. Preparación del alcohol 27a	281
4.1.1. Preparación del (4 <i>E</i> , <i>Z</i>) 4-hexenoato de metilo (29a)	281
4.1.2. Preparación del (4 <i>E</i> , <i>Z</i>) 2-(propinil) 4-hexenoato de metilo (35a)	283
4.1.3. Preparación del (4 <i>E</i> , <i>Z</i>) 2-(2-propinil) 4-hexenol (27a)	285
4.2. Preparación de los alcoholes 27b , 27c y 27d	287
4.2.1. Preparación del 1-(3-butino) tricarboxilato de etilo (45)	287
4.2.2. Preparación del 4-metil 2-pentenoato de etilo (49)	289
4.2.3. Preparación del 4-metil 2-pentenol (50)	291
4.2.4. Preparación de los mesilatos 51 y 52 . Procedimiento general	293
4.2.5. Preparación de los diésteres 46 . Método general	296
4.2.6. Descarboxilación de los diésteres. Método general	301
4.2.7. Reducción de los ésteres. Procedimiento general	306
4.3. Preparación de los alcoholes quirales 27c-(10R) , 27c-(10S) y 27d-(10S)	311
4.3.1. Preparación de las oxazolidinonas 55 . Procedimiento general	311
4.3.2. Preparación de las oxazolidinonas 56 . Procedimiento general	316
4.3.3. Reducción de las oxazolidinonas 56 . Método general	321
4.4. Preparación de los yoduros 28 . Procedimiento general	322
4.5. Preparación de las cetonas 36 . Procedimiento general	328
4.6. Alilación de las cetonas 36 . Procedimiento general	339
5. Metátesis de los dieninos 21a , 21b , 21c y 21d	348
5.1. Resultados obtenidos con el dienino 21a	348
5.2. Resultados obtenidos con el dienino 21b	354
5.3. Resultados con el sistema dienínico 21c	359

5.3.1. Metátesis con el dienino 21c _{10S}	359
5.3.2. Metátesis con el dienino 21c _{10R}	359
5.4. Resultados con el sistema dienínico 21d	365
5.4.1. Metátesis con el dienino 21d _{10S}	365
5.4.2. Metátesis con el dienino 21d _{10R}	365
6. Obtención del biciclo 57 _{10R}	368



1. PROCEDIMIENTOS GENERALES

Todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de argón desoxigenado y seco (Argon L-50), y utilizando agitación magnética. Los disolventes empleados en las reacciones se secaron inmediatamente antes de su uso por calentamiento a reflujo en atmósfera inerte, seguido de destilación usando un agente desecante adecuado, de la siguiente manera: THF, Et₂O, tolueno y benceno (Na / benzofenona); MeOH y ETOH (Mg/I₂); CH₂Cl₂ y Et₃N (CaH₂); piridina (KOH, seguido de CaH₂). Hexano, EtOAc y CH₂Cl₂, empleados en cromatografía o extracciones, son de grado técnico y se destilaron previamente a su uso. Los reactivos comerciales se emplearon sin mayor purificación salvo que se indique lo contrario.

Las jeringas utilizadas fueron de plástico (Discardit) y de teflón (Hamilton), con agujas Llorach-Luer. Las adiciones de disoluciones y disolventes se llevaron a cabo vía jeringa o cánula.

Para el secado de las disoluciones procedentes de la elaboración de las reacciones se empleó Na₂SO₄ anhidro. La eliminación de los disolventes a presión reducida se llevó a cabo en un rotavapor Büchi modelo RE 111.

Para las reacciones a baja temperatura se utilizaron baños de hielo seco con acetona o baños enfriados con una sonda de refrigeración Cryocool-Inmersión Cooler, CC-8011 de Neslab, provisto de controlador de temperatura. Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de silicona provistos de termómetro de contacto en el baño. Todas las temperaturas indicadas se refieren al baño externo.

La disolución comercial de n-BuLi (2.5 M en hexanos, Aldrich) se valoró con anterioridad a su uso mediante ácido difenilacético.¹⁴³ En todos los casos que se ha precisado el empleo de LDA se ha preparado inmediatamente antes de su uso según el procedimiento descrito por Vedejs.¹⁴⁴

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina empleando cromatofolios de gel de sílice 20 x 20 cm tipo 60 F₂₅₄, de un espesor de capa de 0.2 mm (Merck) sobre soporte de aluminio. El análisis de las placas se ha llevado a cabo en una lámpara de UV a 254 nm para los compuestos que absorben a dicha longitud de onda, y también por revelado a calor de los cromatofolios previamente tratados con disolución de Ce/Mo o p-anisaldehído. La composición de estas disoluciones es: (a) Ce/Mo: 200 mg de NH₄NO₃, 9.6 g de molibdato amónico, 11.2 mL de H₂SO₄, 200 mL de H₂O. (b) disolución de p-anisaldehído: 2.1 mL de p-anisaldehído, 1.8 mL AcOH, 6.25 mL H₂SO₄, 169 mL EtOH. Para la cromatografía en columna a presión se empleó como fase estacionaria gel de sílice tipo 60, con un tamaño de partícula de 230-400 mesh

¹⁴³ Kofron, W. G.; Backlawski, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879.

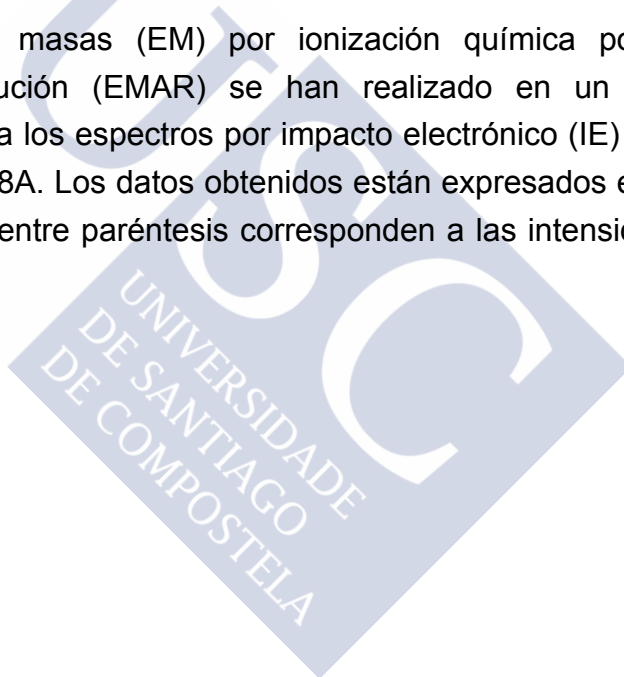
¹⁴⁴ Vedejs, E.; Engler, D. A.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188.

(Merck), o bien óxido de aluminio neutro tipo 90, con un tamaño de partícula 70-230 mesh (Merck), neutralizado con agua (8%).

Los espectros de RMN se han realizado a temperatura ambiente (25 °C) y en CDCl_3 . Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ (ppm) respecto a la señal del TMS, y las constantes de acoplamiento en Hz. Los espectros se registraron en espectrofotómetros Bruker DPX-250 (250.13 MHz para ^1H y 62.89 MHz para ^{13}C), AMX-300 (300,13 MHz para ^1H y 75,47 MHz para ^{13}C), AMX-400 (400.13 MHz para ^1H y 100.62 MHz para ^{13}C) y AMX-500 (500.13 MHz para ^1H y 125.76 MHz para ^{13}C). Los experimentos de ^{13}C -RMN realizados se llevaron a cabo con desacoplamiento de banda ancha. Los espectros de ^{13}C -RMN se asignaron usando la secuencia DEPT.

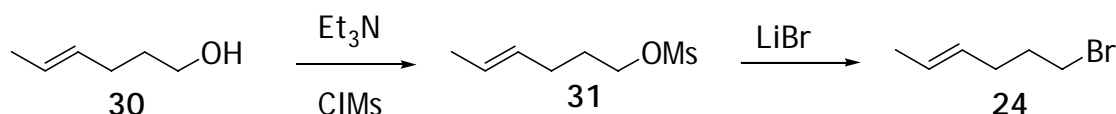
Los espectros de IR se realizaron en película sobre cloruro sódico o en una pastilla de bromuro potásico, registrándose en un espectrofotómetro MIDAC PRS 124.

Los espectros de masas (EM) por ionización química positiva (IQ^+) y espectros de alta resolución (EMAR) se han realizado en un espectrómetro Micromass Autospec. Para los espectros por impacto electrónico (IE) se ha utilizado un espectrómetro HP-5988A. Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/e) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas al pico base.



2. SÍNTESIS DEL SISTEMA DIENÍNICO SENCILLO 20

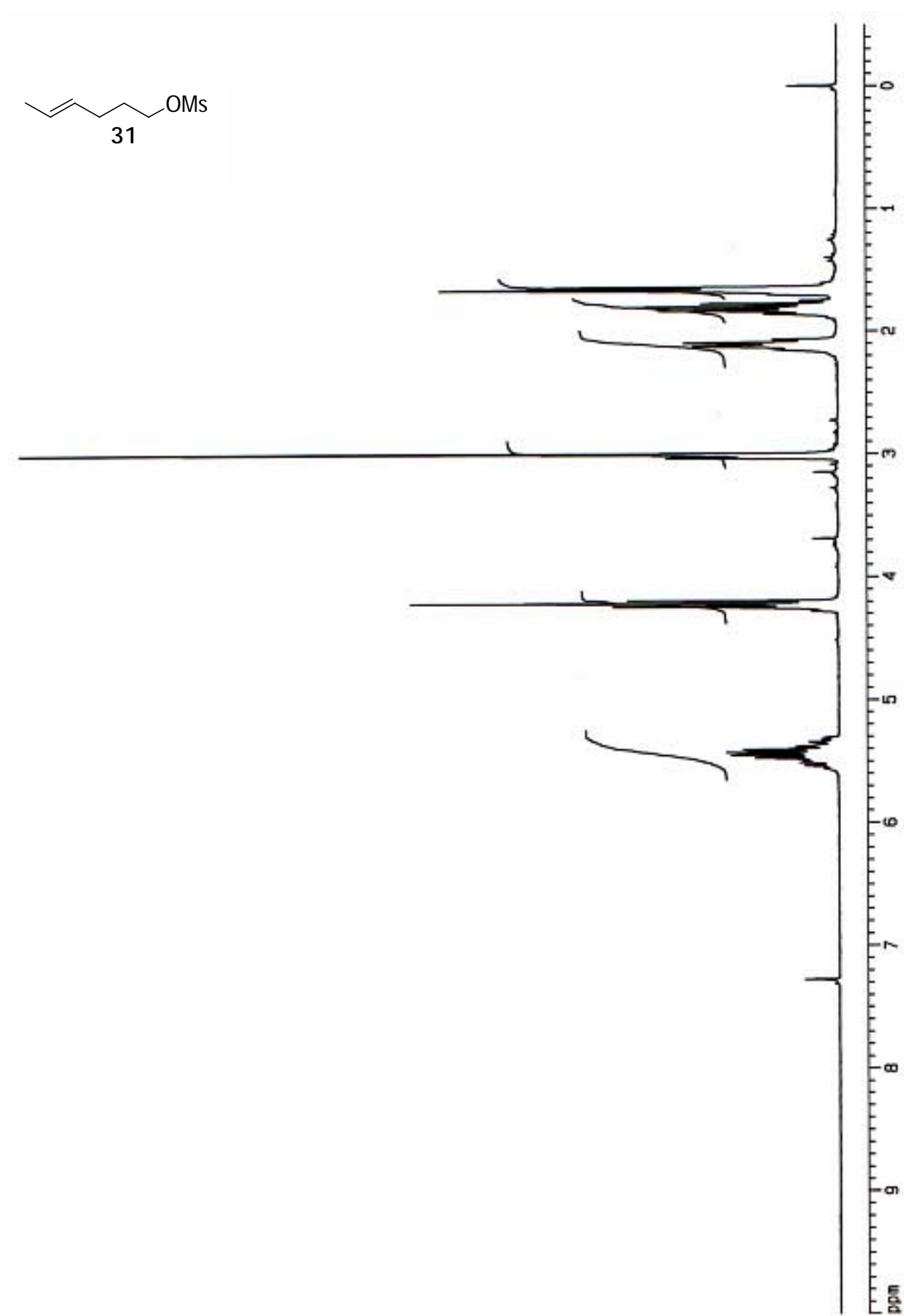
2.1. PREPARACIÓN DEL 6-BROMO-2-HEXENO (24)¹⁴⁵

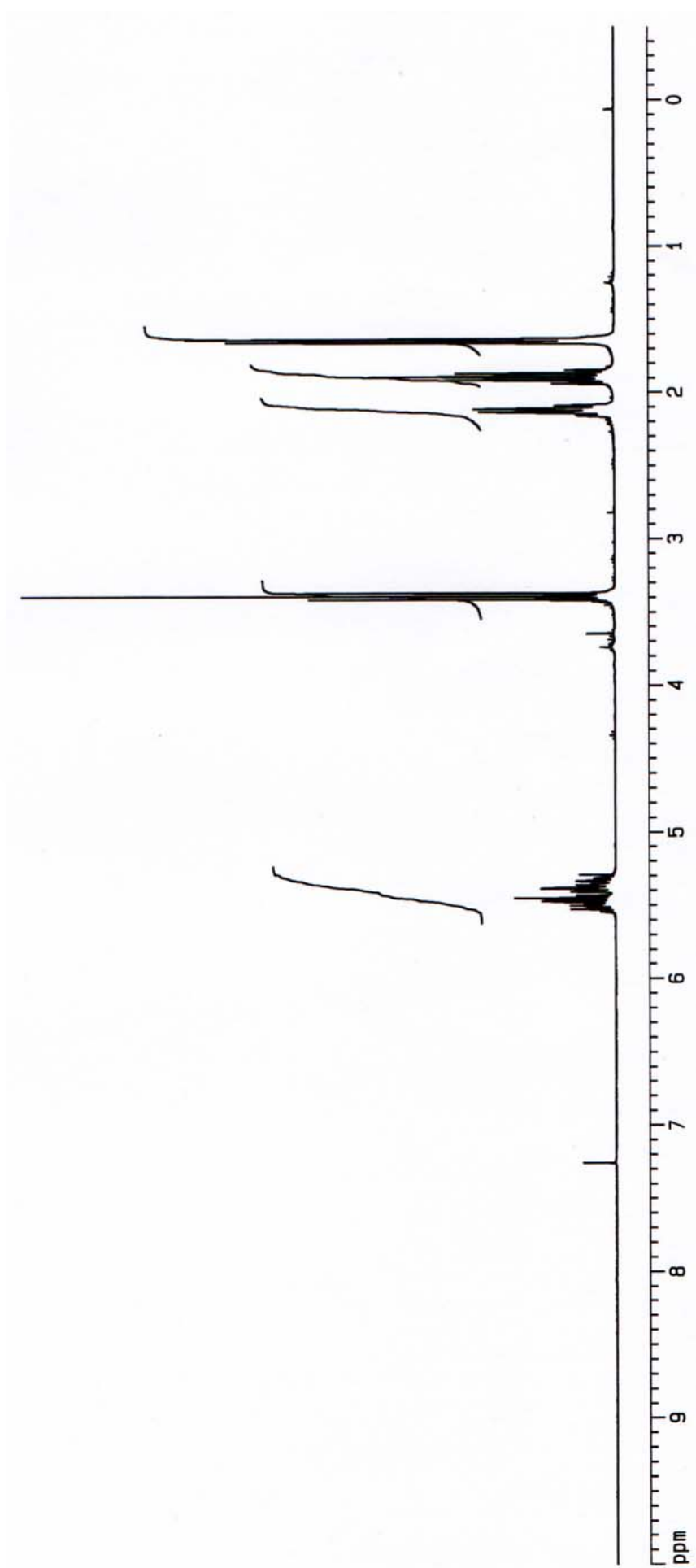
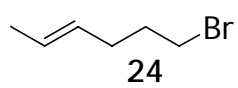


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, bajo Ar, se disolvió el 4-hexen-1-ol (2 g, 19.97 mmol) en 40 ml de THF y se adicionó Et₃N (3.34 mL, 23.96 mmol) gota a gota. A continuación se enfrió a 0 °C, se añadió el CIMs (1.84 mL, 23.96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min y 30 min a t.a. Transcurrido este tiempo, se añadió agua (50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró, obteniéndose 3.84 g del mesilato **31**, que se utilizó en la etapa siguiente sin una posterior purificación. ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 5.40 (2H, m, H-4, H-5), 4.22 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-1), 3.00 (3H, s, -SO₂-CH₃), 2.11 (2H, m, H-3), 1.82 (2H, m, H-2), 1.66 (3H, d, *J* = 5.9 Hz, H-6).

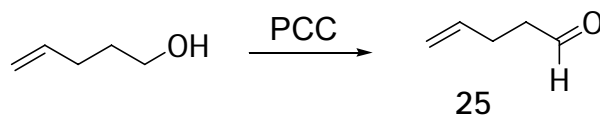
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, bajo Ar, se disolvió el mesilato **31** (3.84 g de crudo), en 84 ml de THF y se añadió LiBr (5.36 g, 61.76 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó agua (40 mL), y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró a gravedad y se concentró, obteniéndose 2.38 g de crudo, que se purificó por destilación a presión reducida (≈1 mmHg, 40°C), proporcionando el bromuro **24** [2.15 g, 66% a partir del 4-hexen-1-ol, aceite transparente]. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ): 5.43 (2H, m, H-2, H-3), 3.39 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H-6), 2.13 (2H, m, H-4), 1.89 (2H, m, H-5), 1.64 (3H, d, *J* = 1.3 Hz, H-1).

¹⁴⁵ Becker, D.; Nagler, M.; Sahali, Y.; Haddad, N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4537. (b) Clive, D. L. J.; Hisaindee, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4923.



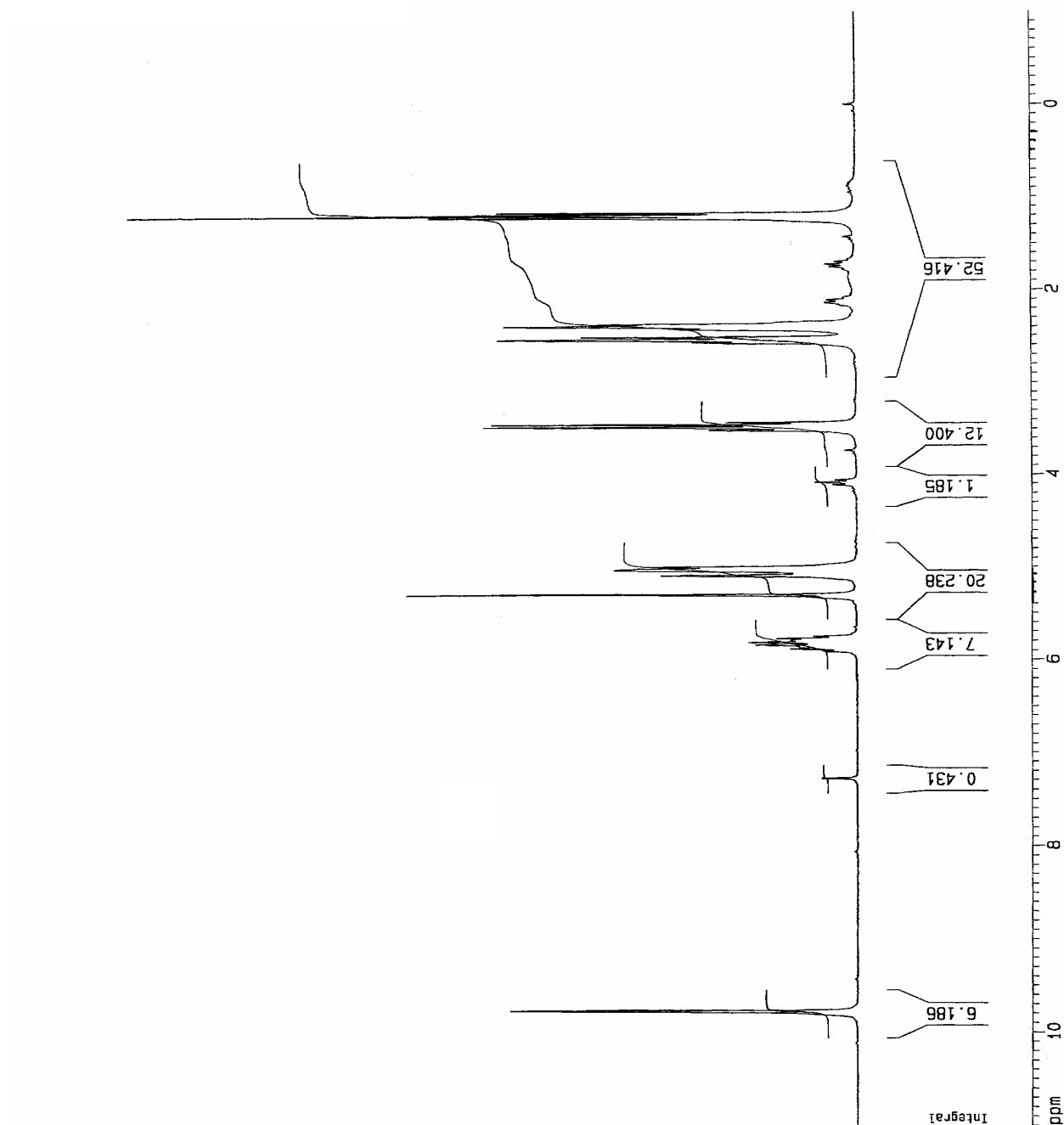
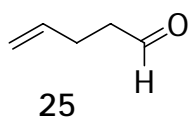


2.2 PREPARACIÓN DEL 4-PENTEN-1-AL (25)¹⁴⁶

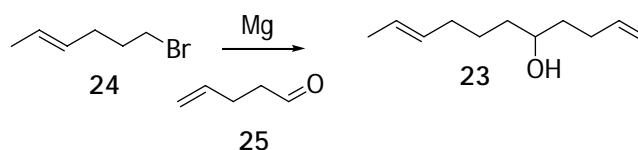


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, bajo Ar, se disolvió el 4-pentenol (2.0 g, 23.0 mmol) en CH_2Cl_2 (75 ml) y se adicionó PCC (7.6 g, 34.5 mmol), acetato sódico (1.9 g, 23.0 mmol) y tamices moleculares de 4 Å. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a t.a. y a continuación se vertió sobre Et_2O (50 mL) para precipitar las sales de cromo. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de gel de sílice-Celita (1:1), y los sólidos de la placa se lavaron con Et_2O . La concentración de los filtrados por destilación a presión atmosférica condujo al 4-pentenal [2.4 g, R_f = 0.7 (20% EtOAc/hexano)], que se utilizó en la etapa siguiente sin una posterior purificación. ¹H-RMN (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 9.71 (1H, t, J = 1.5 Hz, CHO), 5.85 (1H, m, H-4), 5.55 (2H, m, H-5), 2.26 (2H, td, J = 1.5 Hz, J = 7.0 Hz, H-2), 2.17 (2H, m, H-3).

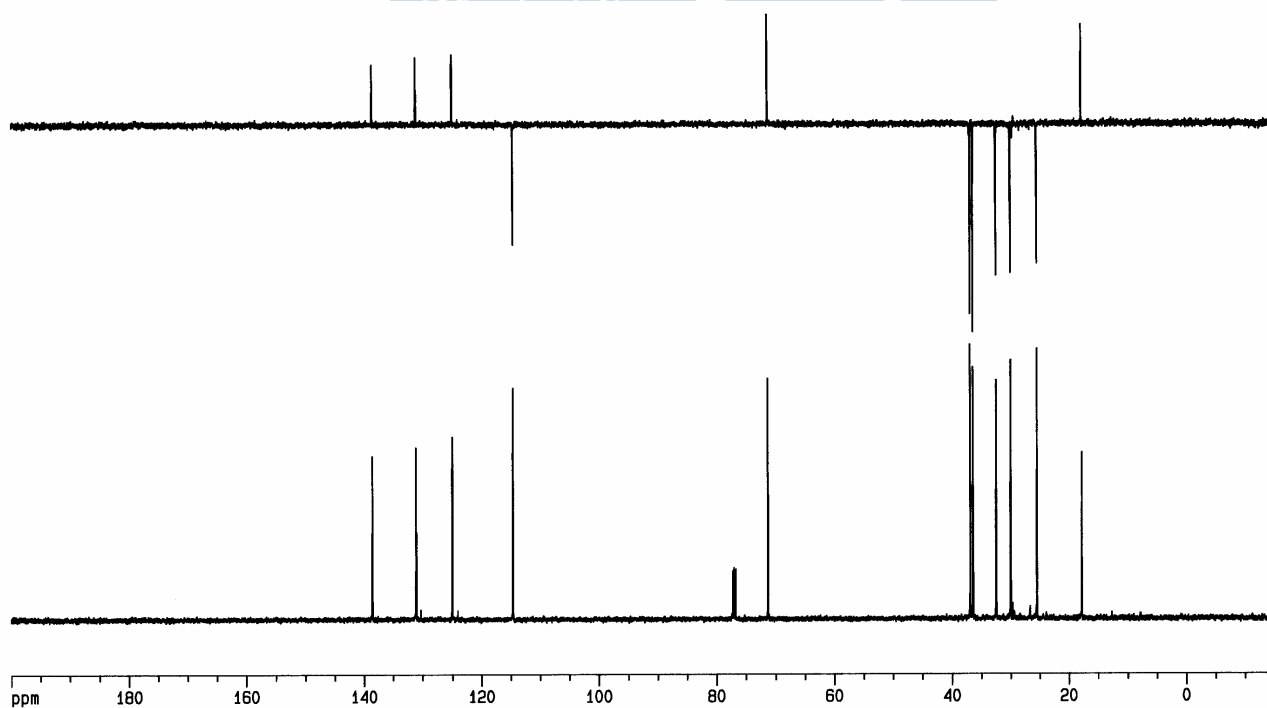
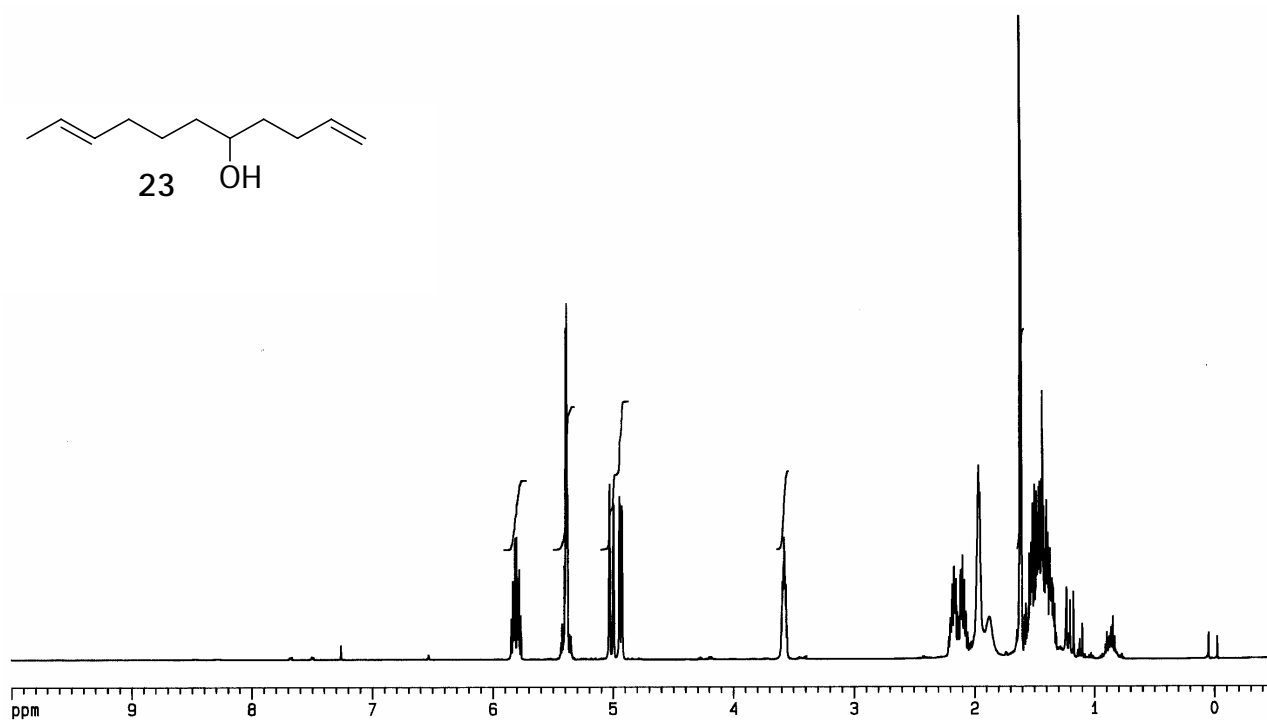
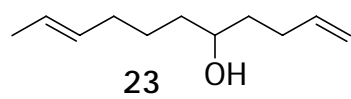
¹⁴⁶ Agarwal, S.; Tiwari, H. P.; Sharma, S. P. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4417.



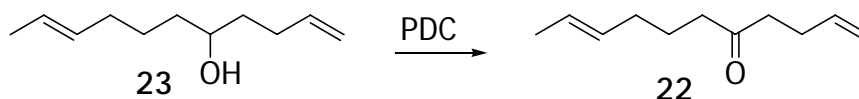
2.3 PREPARACIÓN DEL UNDECA-1, 9-DIEN-5-OL (**23**)



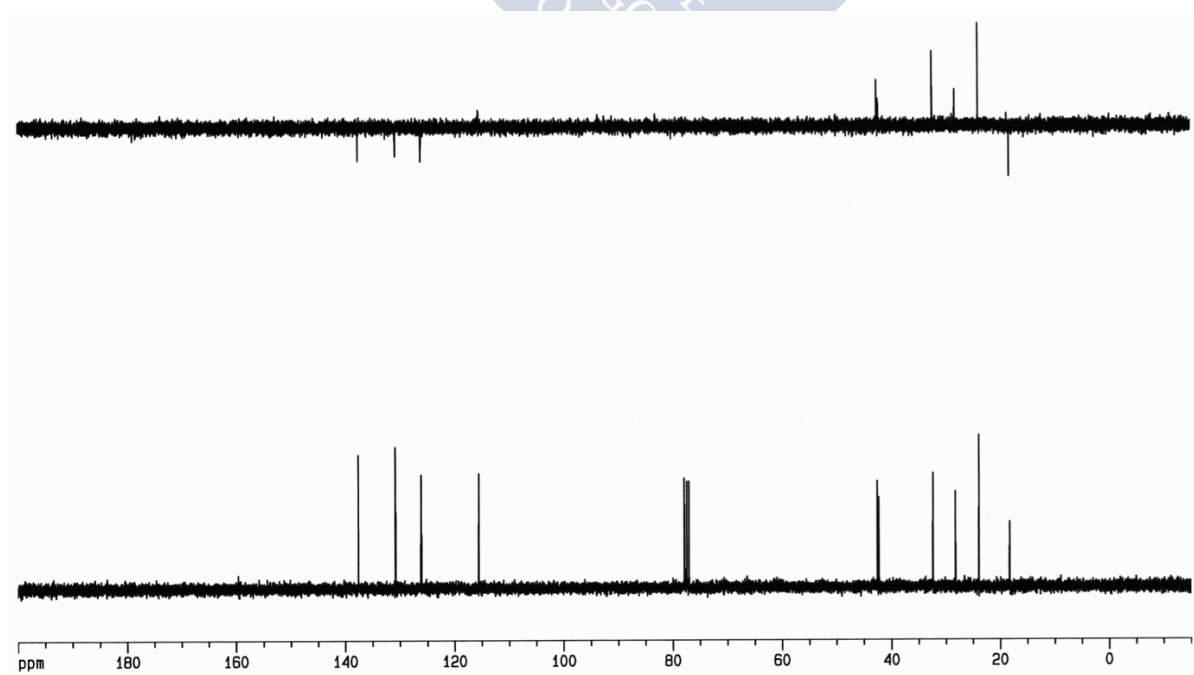
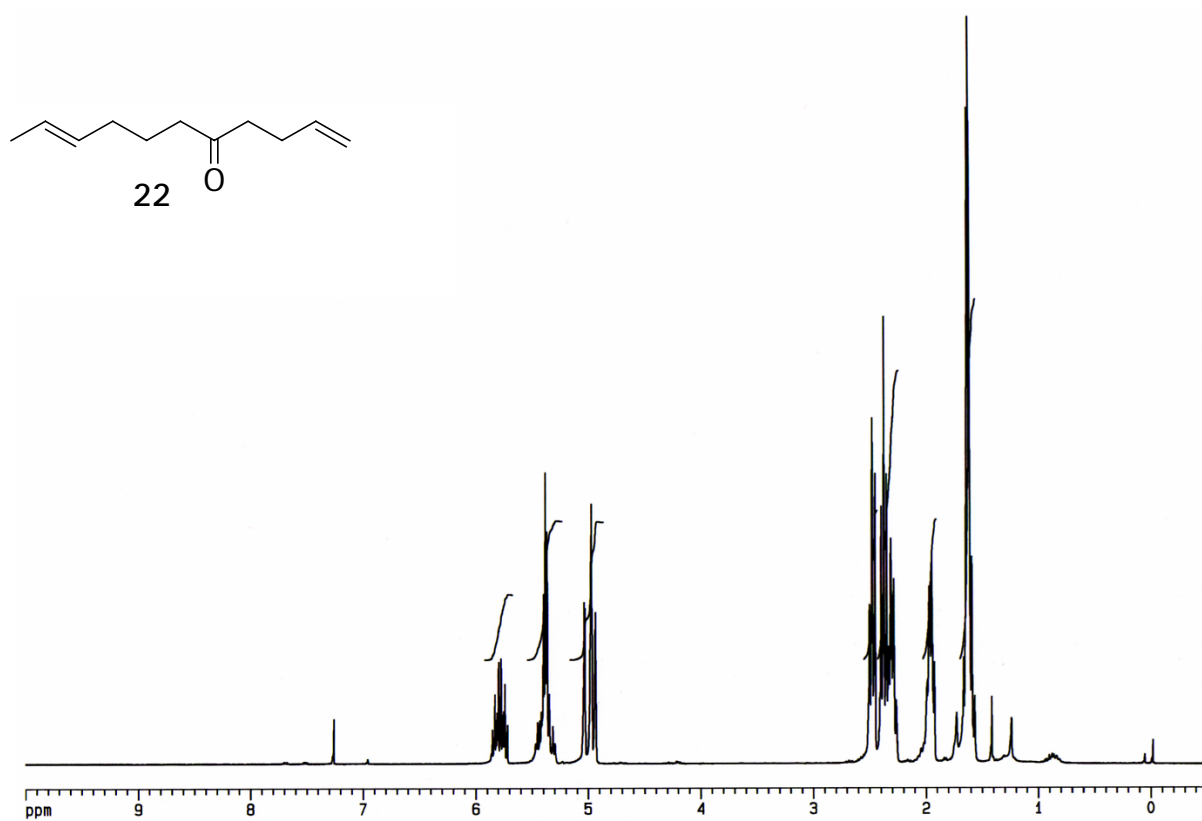
En un matraz de fondo redondo de 100 ml de dos bocas y bajo Ar, se agitó el Mg (340 mg, 13.80 mmol), recientemente activado por tratamiento con HCl 10%, EtOH y Et₂O y posterior secado a alta temperatura, en Et₂O (35 ml). Tras la adición de unas gotas de dibromoetano y unas gotas del bromuro **24**, la mezcla resultante se calentó ligeramente hasta que comenzó a refluir de forma espontánea. A continuación se añadió el bromuro restante (1 g, 6.13 mmol) gota a gota, en 20 minutos y se agitó la disolución resultante durante 30 min a t.a. Se enfrió a -60 °C y se añadió una disolución del 4-pentenal (260 mg, 3.07 mmol) en Et₂O seco (1.5 mL) a esa temperatura, seguido de agitación a t.a. durante 2 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de NH₄Cl (20 ml), que destruyó el Mg que quedó sin reaccionar. Se extrajo con Et₂O (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) proporcionando 285 mg del alcohol **23** [55%, R_f=0.6 (30% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz, δ): 5.81 (1H, m, H-2), 5.40 (2H, m, H-9, H-10), 4.98 (2H, m, H-1_E, H-1_Z), 3.58 (1H, m, H-5). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz, δ): 138.6 (CH), 131.1 (CH), 125.0 (CH), 114.6 (CH₂), 71.3 (CH), 36.9 (CH₂), 36.4 (CH₂), 32.5 (CH₂), 30.0 (CH₂), 25.5 (CH₂), 17.8 (CH₃). EM-IQ⁺ (m/e, I): 169 (MH⁺, 9), 151 (MH⁺ - H₂O, 20), 113 (15).



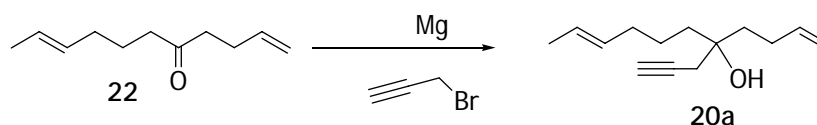
2.4. PREPARACIÓN DE LA UNDECA-1, 9-DIEN-5-ONA (22)



En un matraz de fondo redondo de 250 mL, bajo Ar, se disolvió el alcohol **23** (845 mg, 5.02 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL). Se añadió PDC (2.83 g, 7.53 mmol), tamices moleculares de 4 Å y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 6 h. A continuación se añadió Et₂O (40 mL) y se filtró a través de una capa de gel de sílice-Celita (1:1). Los sólidos de la placa se lavaron con Et₂O y los filtrados se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2% AcOEt/hexano) proporcionando 609 mg de la cetona **22** [73%, R_f=0.7 (20% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ): 5.79 (1H, m, H-2), 5.38 (2H, m, H-9, H-10), 4.99 (2H, m, H-1_E, H-1_Z), 2.46 (2H, m, H-4), 2.33 (4H, m, H-3, H-6), 1.97 (2H, m, H-8), 1.63 (5H, m, H-7, H-11). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz, δ): 210.6 (CO), 137.6 (CH), 130.8 (CH), 126.1 (CH), 115.5 (CH₂), 42.5 (CH₂), 42.2 (CH₂), 32.3 (CH₂), 28.2 (CH₂), 23.9 (CH₂), 18.2 (CH₃). EM-IQ⁺ (m/e, I): 167 (MH⁺, 54), 149 (MH⁺ - H₂O, 100), 113 (66). EMAR: calculado para C₁₁H₁₉O (MH⁺): 167.143590; encontrado: 167.143332.

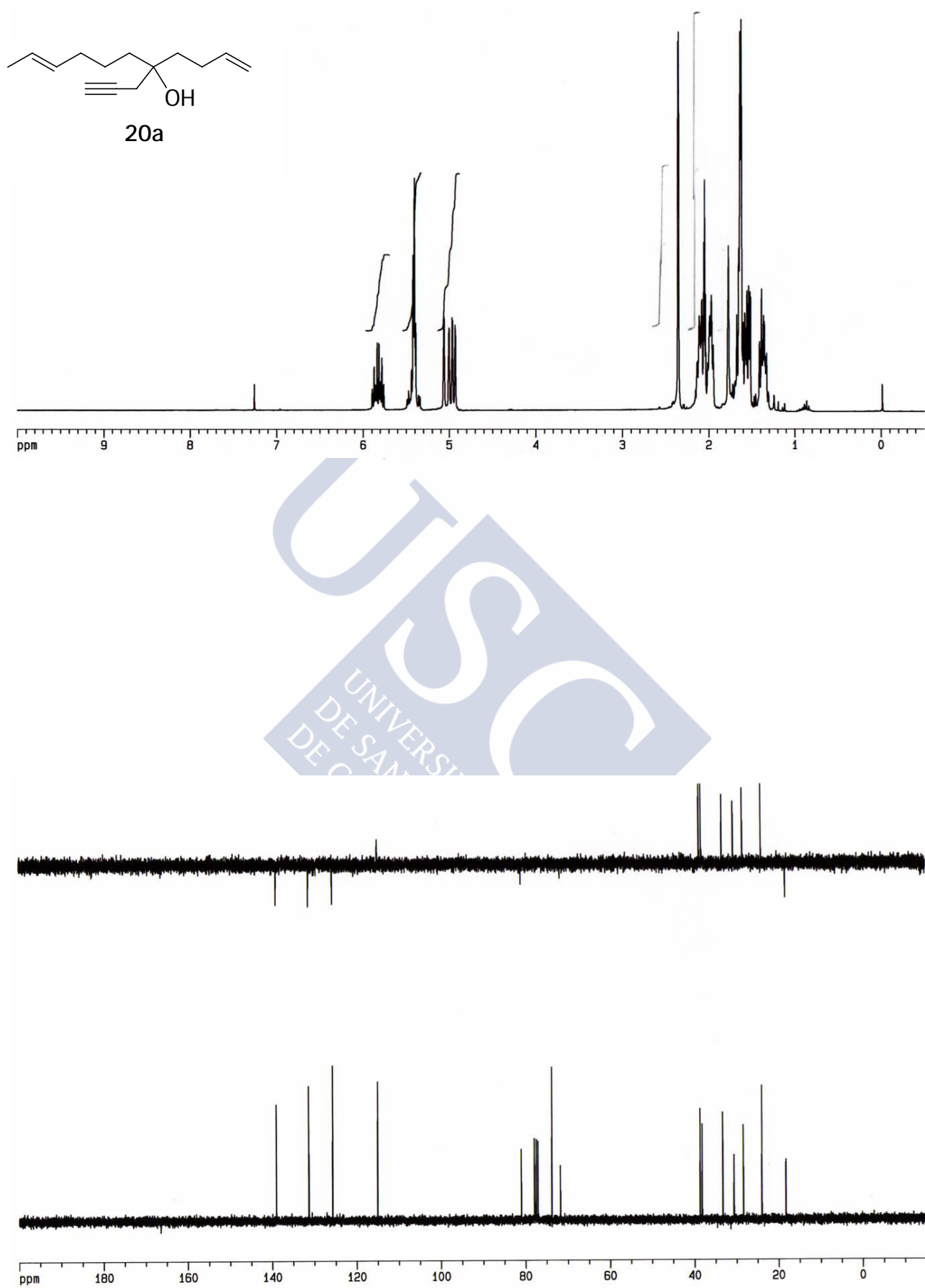


2.5. PREPARACIÓN DEL DIENINO 20a

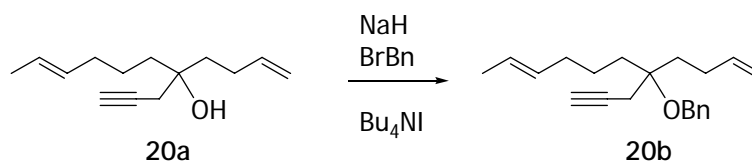


En un matraz de fondo redondo de 50 ml de dos bocas, bajo Ar, se agitó Mg (350 mg, 14.37 mmol), recientemente activado por tratamiento con HCl 10%, EtOH y Et₂O y posterior secado a alta temperatura, y HgCl₂¹⁴⁷ (11 mg, 0.04 mmol) en Et₂O (20 mL). Tras la adición de unas gotas de dibromoetano y unas gotas del bromuro propárgilico, la mezcla resultante se calentó ligeramente hasta que comenzó a refluir de forma espontánea. A continuación, se añadió gota a gota el bromuro restante (813 mg, 6.84 mmol), en 20 minutos y se agitó la disolución resultante durante 30 min a t.a. Transcurrido este tiempo, se añadió una disolución de la cetona **22** (569 mg, 3.42 mmol) en Et₂O seco (10 ml) y se agitó durante 2 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de NH₄Cl (20 ml), que destruyó el Mg que quedó sin reaccionar. Se extrajo con Et₂O (2 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3% AcOEt/hexano) proporcionando 677 mg del alcohol **20a** [96%, R_f=0.5 (20% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz, δ): 5.82 (1H, m, H-2), 5.42 (2H, m, H-9, H-10), 4.99 (2H, m, H-1_E, H-1_Z), 2.36 (2H, d, J = 2.6 Hz, CH₂≡C), 2.05 (4H, m, H-3, H-8). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz, δ): 139.0 (CH), 131.3 (CH), 125.7 (CH), 115.0 (CH₂), 81.0 (alquino), 73.3 (alquino), 71.7 (C), 38.6 (CH₂), 38.1 (CH₂), 32.2 (CH₂), 30.6 (CH₂), 28.3 (CH₂), 23.9 (CH₂), 18.3 (CH₃). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 207 (MH⁺, 3), 189 (MH⁺ - H₂O, 8), 167 (MH⁺ - CH₂C≡CH, 100). **EMAR**: calculado para C₁₄H₂₃O (MH⁺): 207.174891; encontrado: 207.174996.

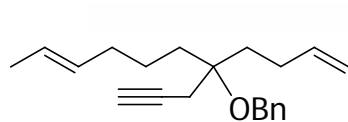
¹⁴⁷ La adición de HgCl₂ es para disminuir la formación del aleno: (a) Larock, R. C. *Tetrahedron* **1982**, 38, 1713; (b) Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*; Springer: Berlín, **1985**.



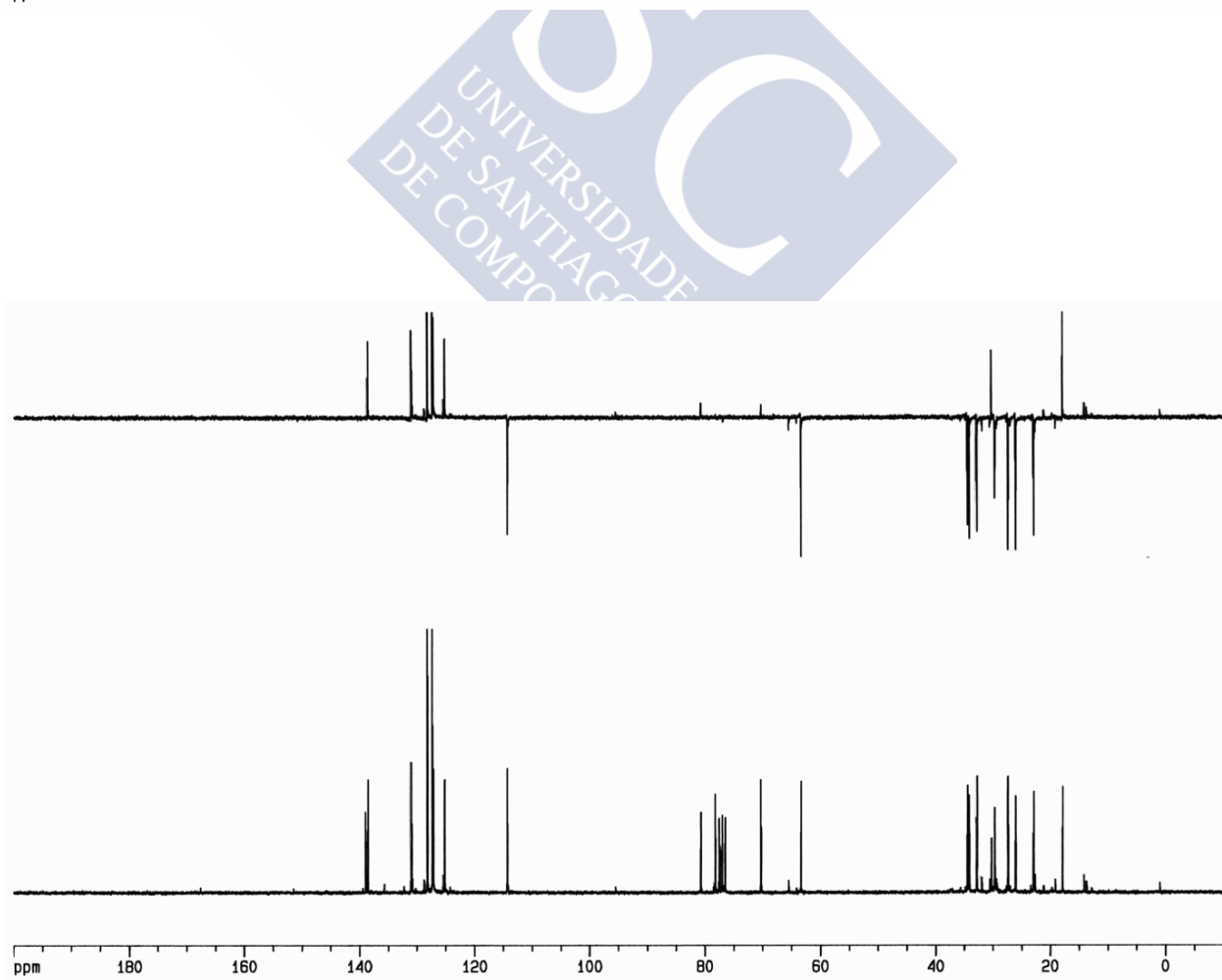
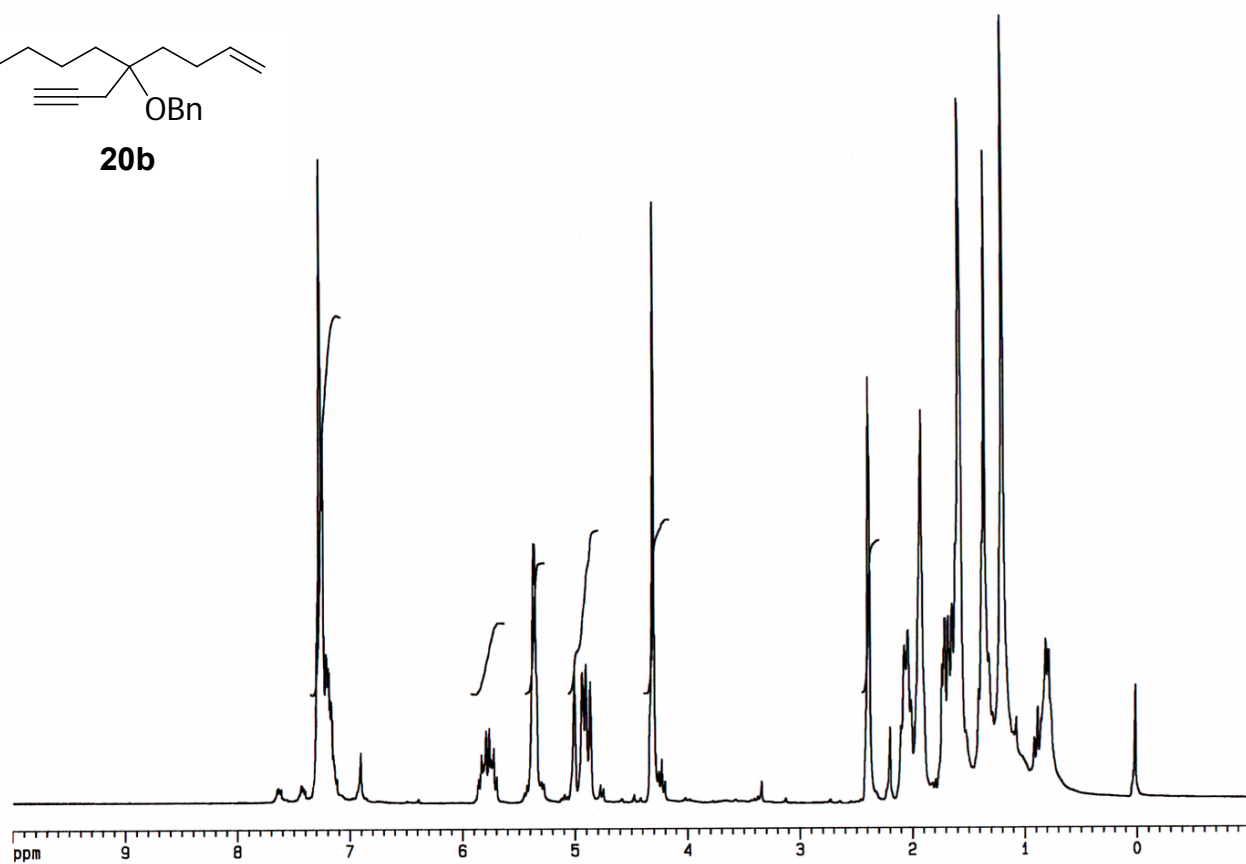
2.6. PREPARACIÓN DEL DIENINO 20b



En un matraz de fondo redondo de 10 ml y bajo argón, se disolvió el alcohol **20a** (150 mg, 0.73 mmol) en THF (1.2 mL). A continuación, se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente NaH (60 mg, 1.46 mmol). Tras la agitación a esa temperatura durante 30 min, se añadió BrBn (189 mg, 1.11 mmol) y Bu₄NI (27 mg, 0.07 mmol) y se agitó a reflujo durante 20 h más. Transcurrido este tiempo, se adicionó agua (2 mL) y se extrajo con Et₂O (2 x 2 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1% AcOEt/hexano) proporcionando 133 mg del compuesto **20b** [62%, R_f=0.8 (20% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz, δ): 7.31 (5H, m, aromático), 5.87 (1H, m, H-2), 5.44 (2H, m, H-9, H-10), 5.00 (2H, m, H-1_E, H-1_Z), 4.40 (2H, s, -O-CH₂-Ph), 2.49 (2H, d, *J* = 2.6 Hz, CH₂-C≡), 2.02 (4H, m, H-3, H-8). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 100 MHz, δ): 138.9 (CH), 138.5 (C), 131.0 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 125.2 (CH), 114.3 (CH₂), 80.8 (C), 78.3 (alquino), 70.3 (alquino), 63.4 (CH₂), 34.5 (CH₂), 34.2 (CH₂), 32.9 (CH₂), 27.5 (CH₂), 26.2 (CH₂), 23.1 (CH₂), 18.0 (CH₃). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 297 (MH⁺, 1), 257 (MH⁺ -CH₂C≡CH, 29). **EMAR**: calculado para C₂₁H₂₉O (MH⁺): 297.221841; encontrado: 297.222489.

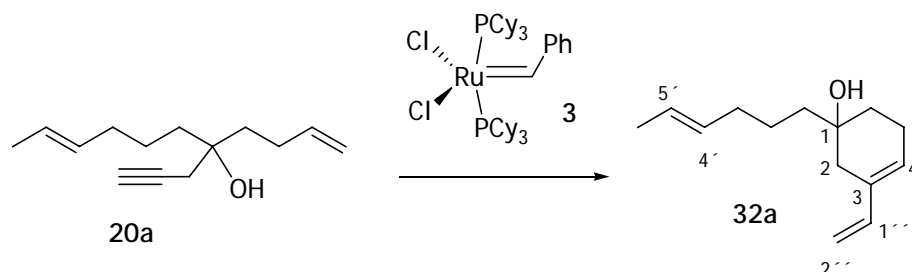


20b



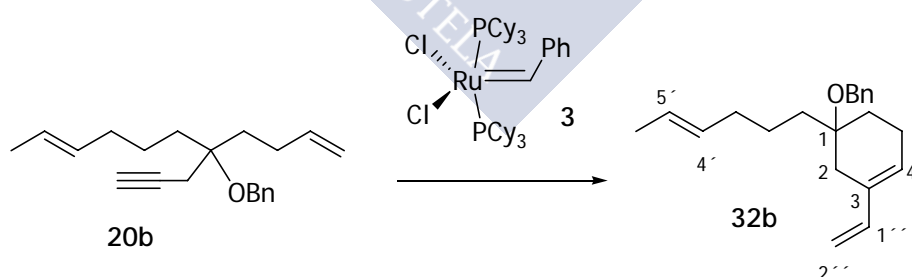
3. METÁTESIS DEL SISTEMA DIENÍNICO 20. Procedimiento general

3.1. METÁTESIS DEL DIENINO 20a

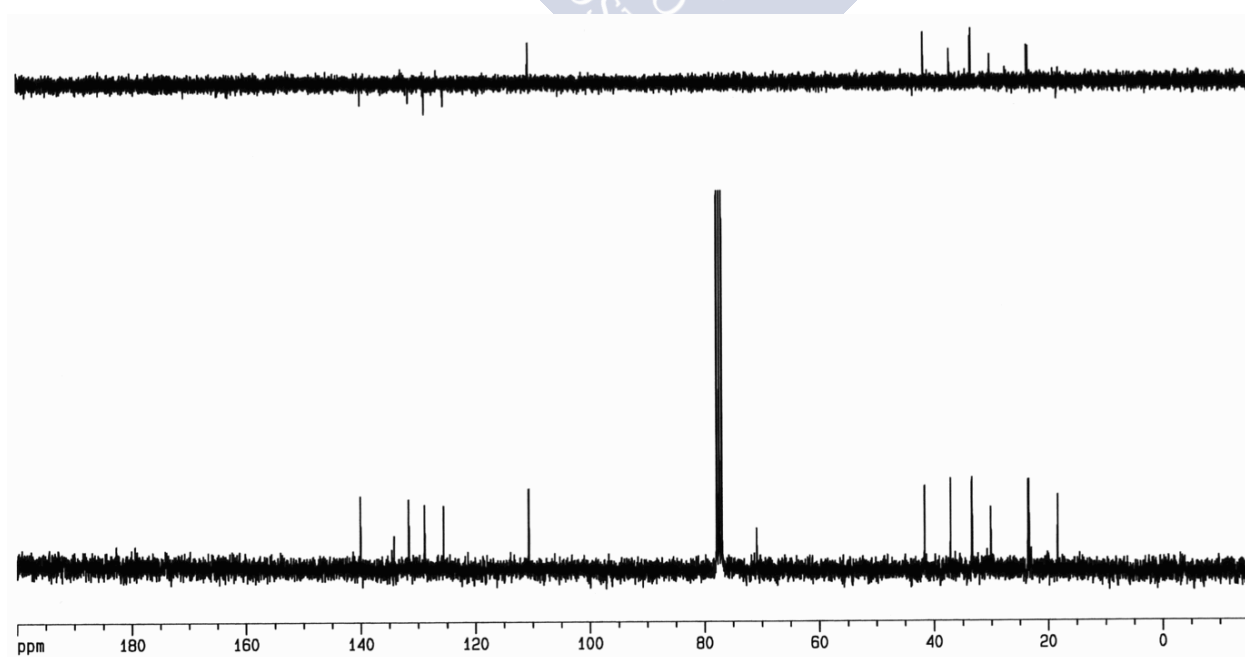
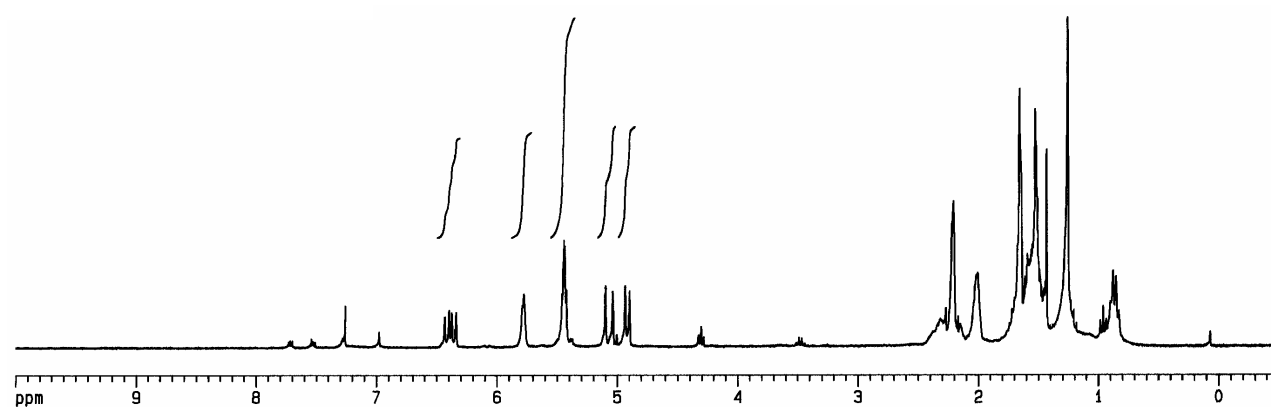
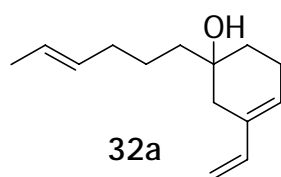


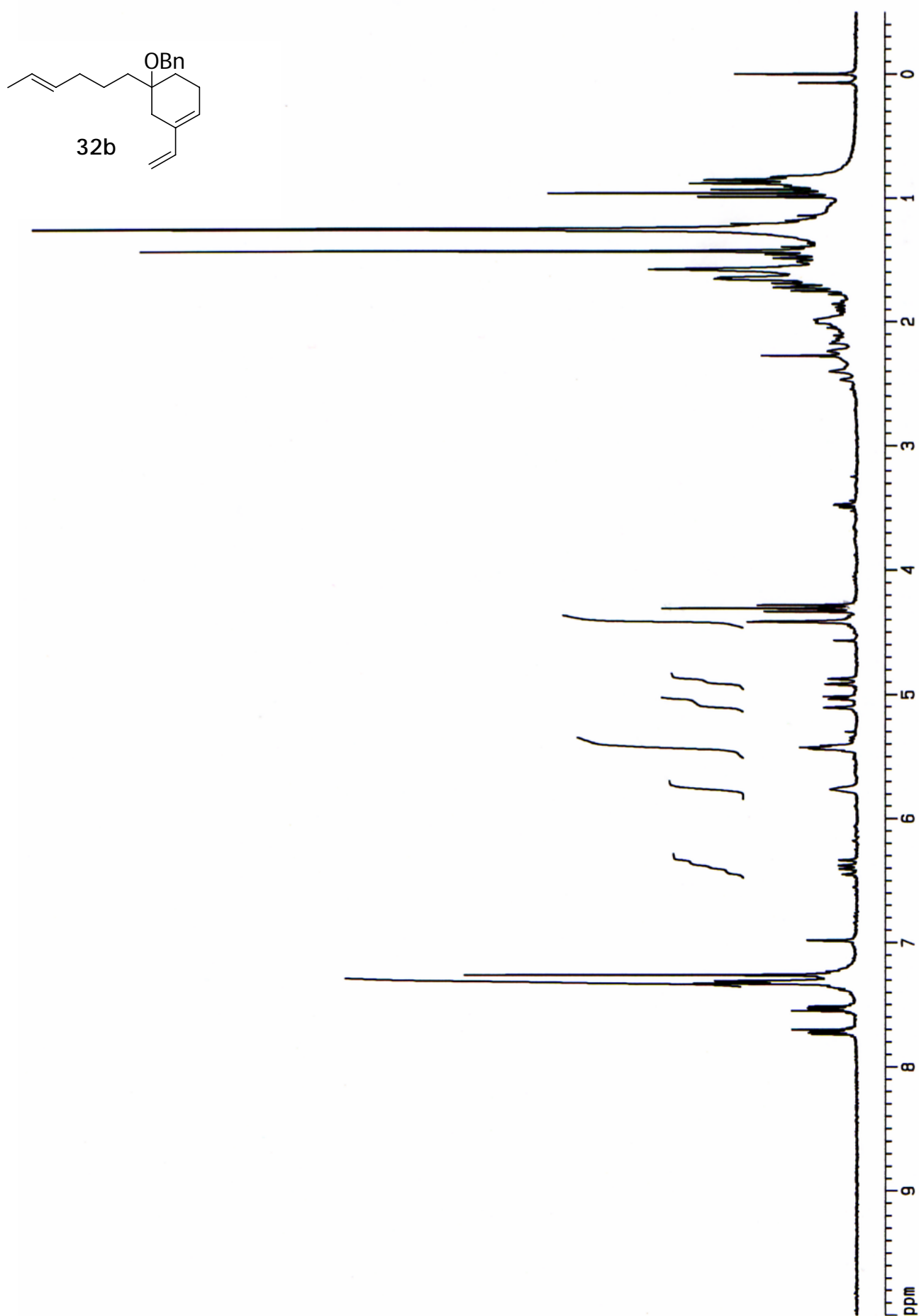
A una disolución del dienino **20a** (20 mg, 0.097 mmol) en CH_2Cl_2 (28 mL) seco, se le adicionó el complejo de rutenio **3** (16 mg, 0.019 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 50 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) obteniéndose 9 mg del compuesto **32a** [45%, R_f = 0.3 (20% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 6.38 (1H, dd, $J_{\text{trans}} = 17.5$ Hz, $J_{\text{cis}} = 10.7$ Hz, H-1'), 5.77 (1H, t, $J = 4.1$ Hz, H-4), 5.44 (2H, m, H-4', H-5'), 4.99 (2H, m, H-2'). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 140.0 (CH); 134.2 (C), 131.6 (CH), 128.8 (CH), 125.5 (CH), 110.6 (CH_2), 70.8 (C), 41.6 (CH_2), 37.1 (CH_2), 33.4 (CH_2), 30.1 (CH_2), 23.5 (CH_2), 23.4 (CH_2), 18.3 (CH_3). EM-IQ^+ (m/e, I): 207 (MH^+ , 5), 189 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 12).

3.2 METÁTESIS DEL DIENINO 20b



Rdto.: 47%, R_f = 0.6 (15% AcOEt/hexano), aceite amarillento. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7.32 (5H, m, H-aromáticos), 6.39 (1H, dd, $J_{\text{trans}} = 16.6$ Hz, $J_{\text{cis}} = 10.8$ Hz, H-1'), 5.76 (1H, m, H-4), 5.43 (2H, m, H-4', H-5'), 5.05 (1H, dd, $J_{\text{trans}} = 17.5$ Hz, $J_{\text{gem}} = 4.6$ Hz, H-2' *trans*), 4.89 (1H, m, H-2' *cis*), 4.42 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-OPh}$).

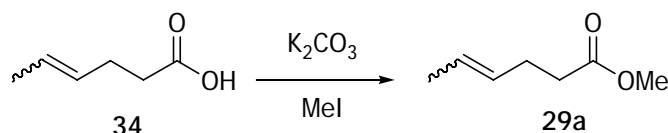




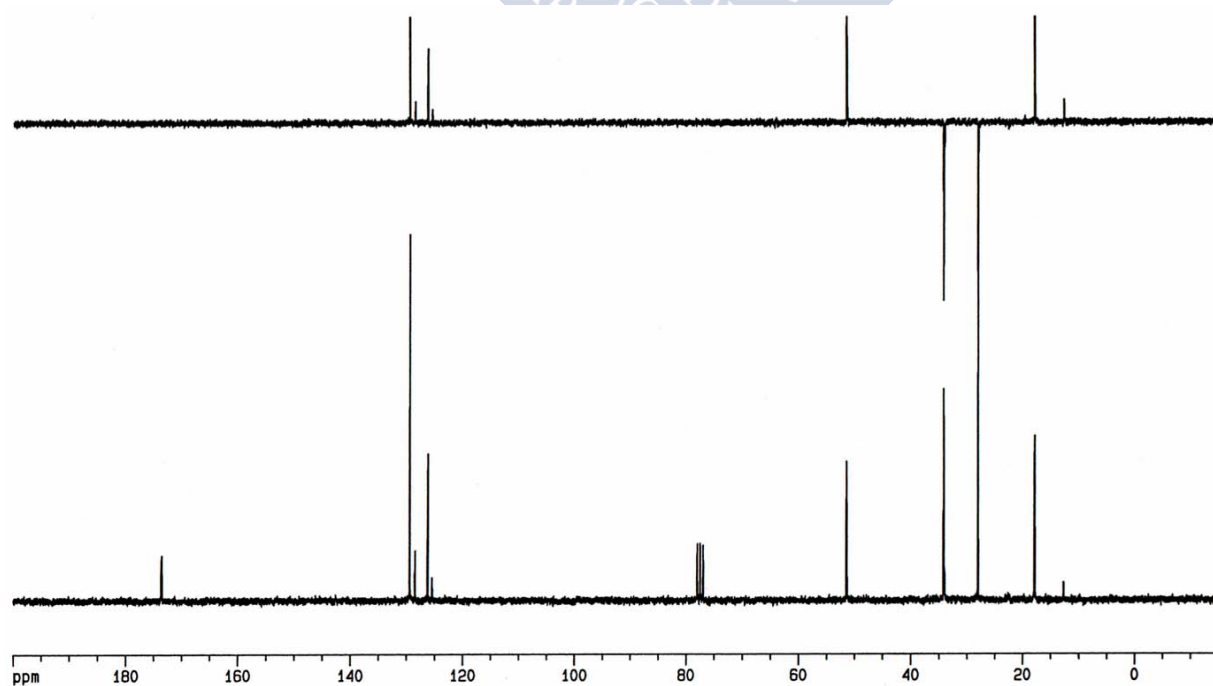
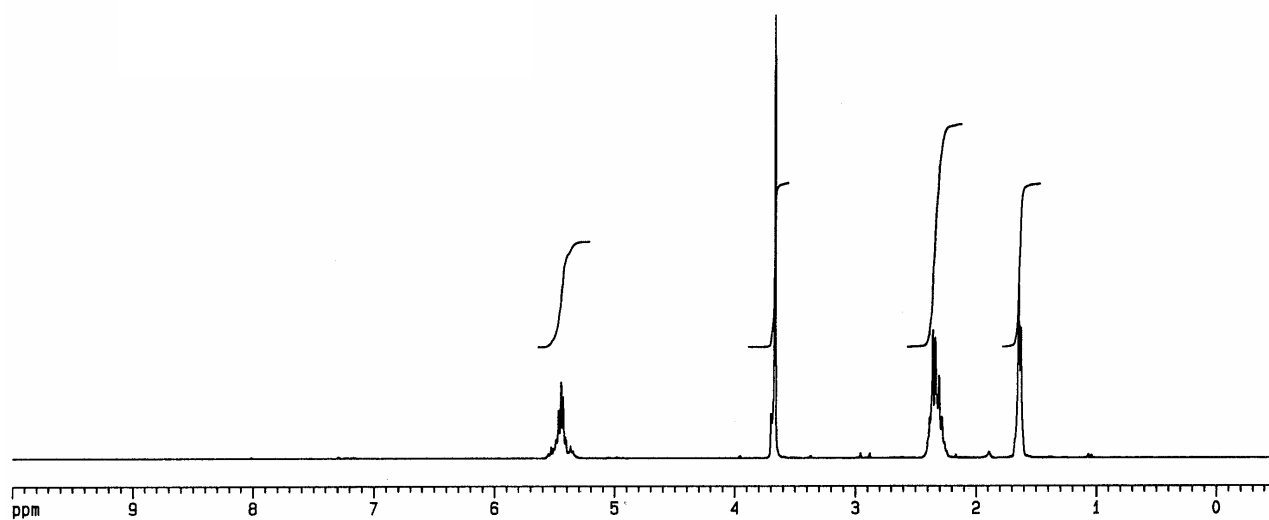
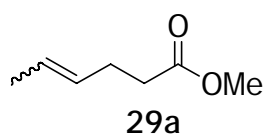
4. SÍNTESIS DE LOS DIENINOS 21a, 21b, 21c Y 21d

4.1. PREPARACIÓN DEL ALCOHOL 27a

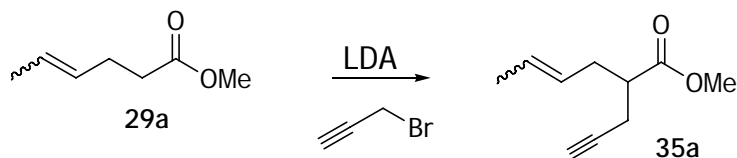
4.1.1. Preparación del (4E, Z) 4-hexenoato de metilo (29a)



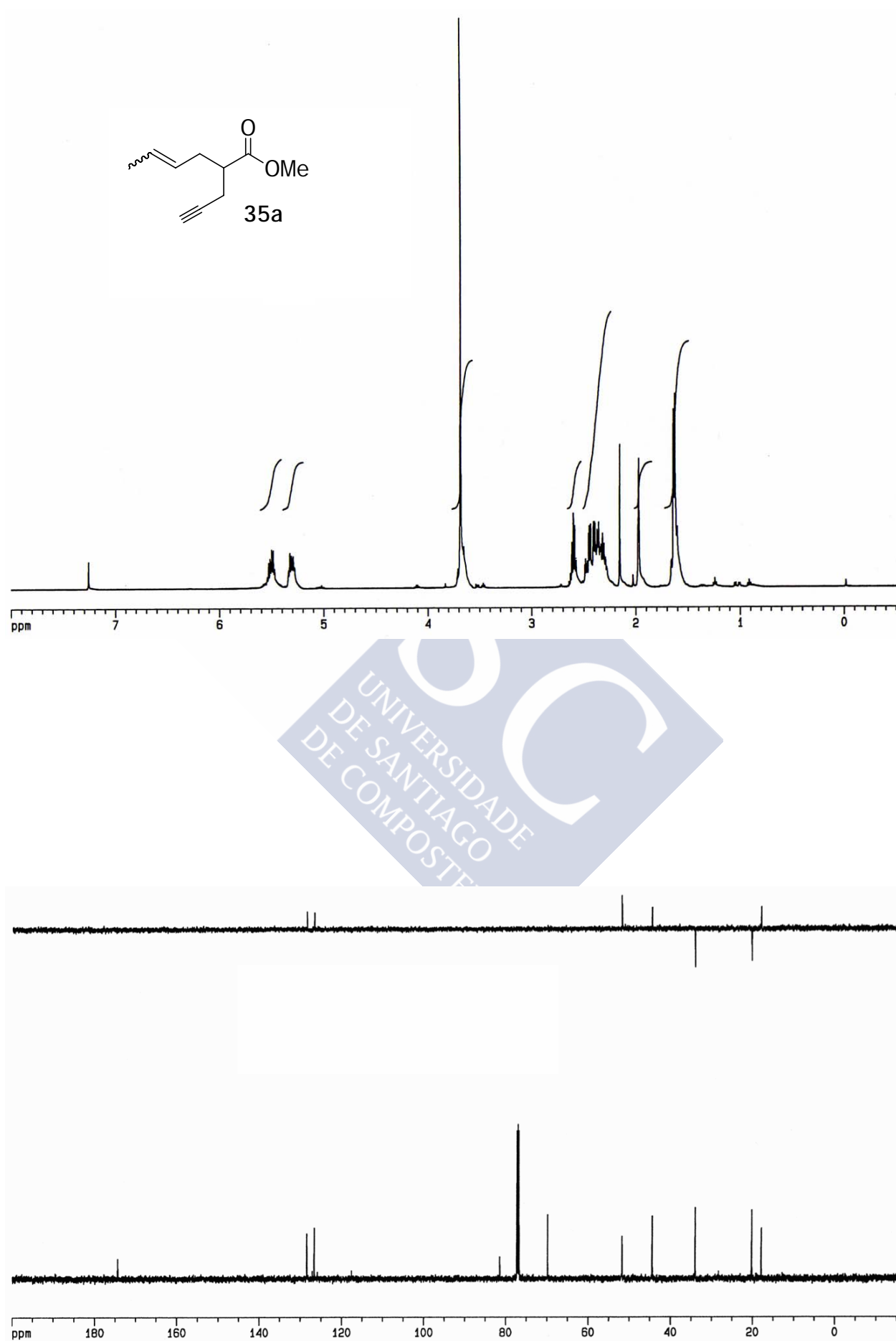
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se preparó una suspensión de K_2CO_3 en DMF seca (15 mL) y se añadió el ácido hexenoico (3g, 26.3 mmol) y el yoduro de metilo (5.4 g, 39.1 mmol). Después de agitar a t.a. durante 2 h, la mezcla resultante se vertió sobre una mezcla de H_2O / Et_2O . La fase orgánica se lavó con H_2O (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por destilación a presión reducida (≈ 1 mmHg) y a 50 °C proporcionando 2.6 g del éster **29a** [77%, aceite transparente]. **1H -RMN** ($CDCl_3$, 250 MHz, δ): 5.44 (2H, m, H-4, H-5), 3.66 (3H, s, OCH_3), 2.33 (4H, m, H-2, H-3), 1.64 (3H, d, $J = 4.9$ Hz, H-6). **^{13}C -RMN** ($CDCl_3$, 63 MHz, δ): 173.0 (CO), 128.9 (CH *trans*), 128.0 (CH *cis*), 125.7 (CH *trans*), 124.9 (CH *cis*), 50.9 (CH_3), 33.6 (CH_2), 27.5 (CH_2), 22.0 (CH_3 *cis*), 17.4 (CH_3 *trans*). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 128 (M^+ , 11), 97 ($M^+ - OMe$, 6), 69 ($M^+ - CO_2Me$, 11). **EMAR**: calculado para $C_7H_{12}O_2$ (M^+): 128.083730; encontrado: 128.083757.



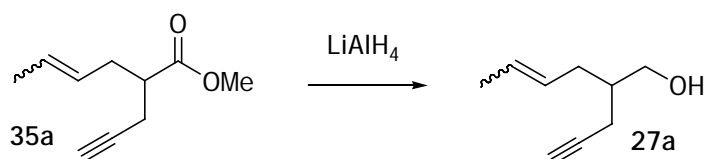
4.1.2 Preparación del (4E, Z) 2-(2-propinil) 4-hexenoato de metilo (35a)



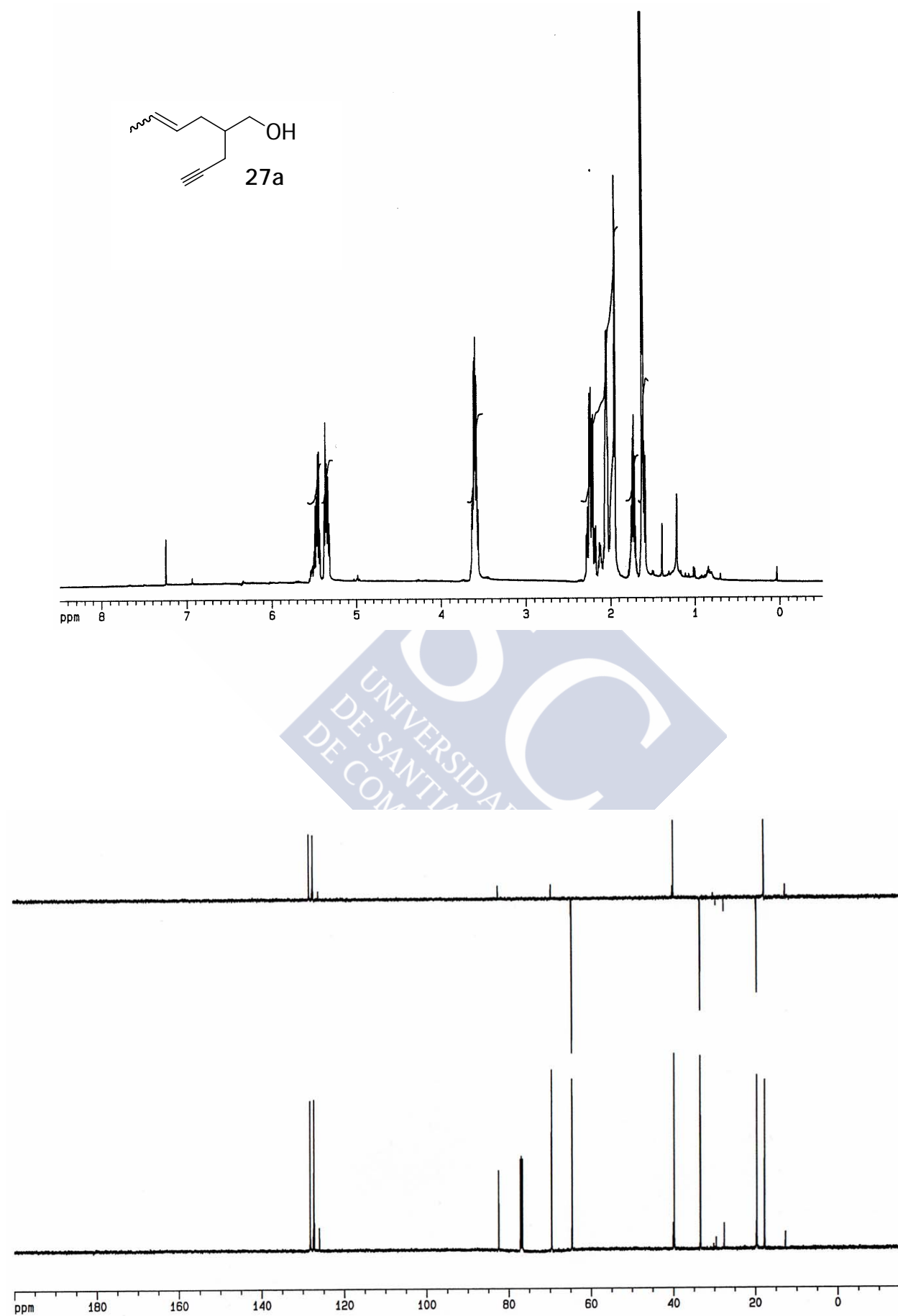
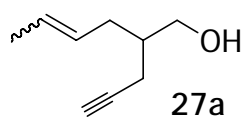
Sobre una disolución de LDA en THF (1M, 26.55 mL, 26.55 mmol) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adicionó el éster **29a** (3.09 g, 24.1 mmol) en THF (50 mL) a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó 30 min a esa temperatura. A continuación, se añadió el bromuro propargílico (4.6 mL, 40.97 mmol) y la mezcla resultante se agitó 45 min a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transcurrido este tiempo, se añadió sobre NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con Et_2O (2 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 10% (10 mL) y NaHCO_3 (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) proporcionando 1.72 g del compuesto **35a** [43%, $R_f=0.5$ (10% AcOEt/hexano), aceite transparente]. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 5.39 (2H, m, H-4, H-5), 3.69 (3H, s, OCH_3), 3.60 (1H, m, H-2), 2.38 (4H, m, H-3 y $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv$), 1.97 (1H, t, $J = 2.6\text{ Hz}$, $\text{H}-\text{C}\equiv$), 1.63 (3H, m, H-6). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz, δ): 174.3 (CO), 128.4 (CH), 126.6 (CH), 81.4 (alquino), 70.0 (alquino), 51.7 (CH_3), 44.4 (CH), 34.0 (CH_2), 28.2 (CH_2), 17.9 (CH_3). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 167 (MH^+ , 8), 136 (MH^+-OMe , 3), 108 ($\text{MH}^+-\text{CO}_2\text{Me}$, 9). **EMAR**: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$ (MH^+): 167.107205; encontrado: 167.107033.



4.1.3. Preparación del (4E, Z) 2-(2-propinil) 4-hexenol (27a)

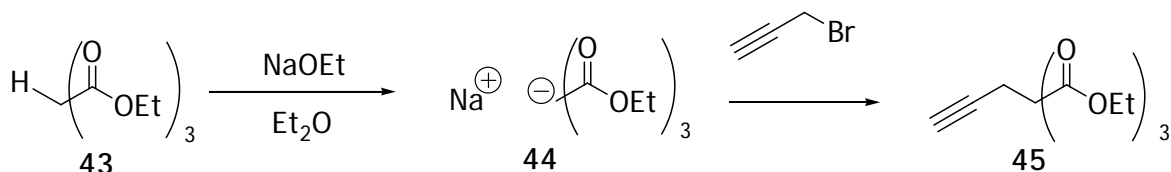


En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvió el éster **35a** (1.65 g, 9.94 mmol) en Et_2O seco (50 mL) y se enfrió a 0 °C. A continuación, se adicionó LiAlH_4 y se agitó 30 min a esa temperatura. Transcurrido este tiempo, se vertió sobre una disolución de H_4SO_4 (5%, 40 mL) y se extrajo con Et_2O (2 x 20 mL). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt /hexano) proporcionando 1.29 g del compuesto **27a** [94%, $R_f=0.3$ (10% AcOEt /hexano), aceite ligeramente amarillo]. **$^1\text{H-RMN}$** (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 5.50, 5.37 (2H, m, H-4, H-5), 3.64 (2H, m, H-1), 1.97 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, H-C \equiv), 1.72 (3H, m, H-6). **$^{13}\text{C-RMN}$** (CDCl_3 , 125 MHz, δ): 128.3 (CH), 127.5 (CH), 82.6 (alquino), 69.6 (alquino), 64.9 (CH_2), 39.9 (CH), 33.6 (CH_2), 19.9 (CH_2), 17.9 (CH_3). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3306, 3018, 2920, 2855, 2362, 2116, 1716, 1438, 1378, 1292, 1234, 1067, 1032. **EM-IQ $^+$** (m/e, I): 139 (MH^+ , 5), 121 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 15). **EMAR**: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2$ (MH^+): 139.112290; encontrado: 139.112407.



4.2 PREPARACIÓN DE LOS ALCOHOLES 27b, 27c Y 27d

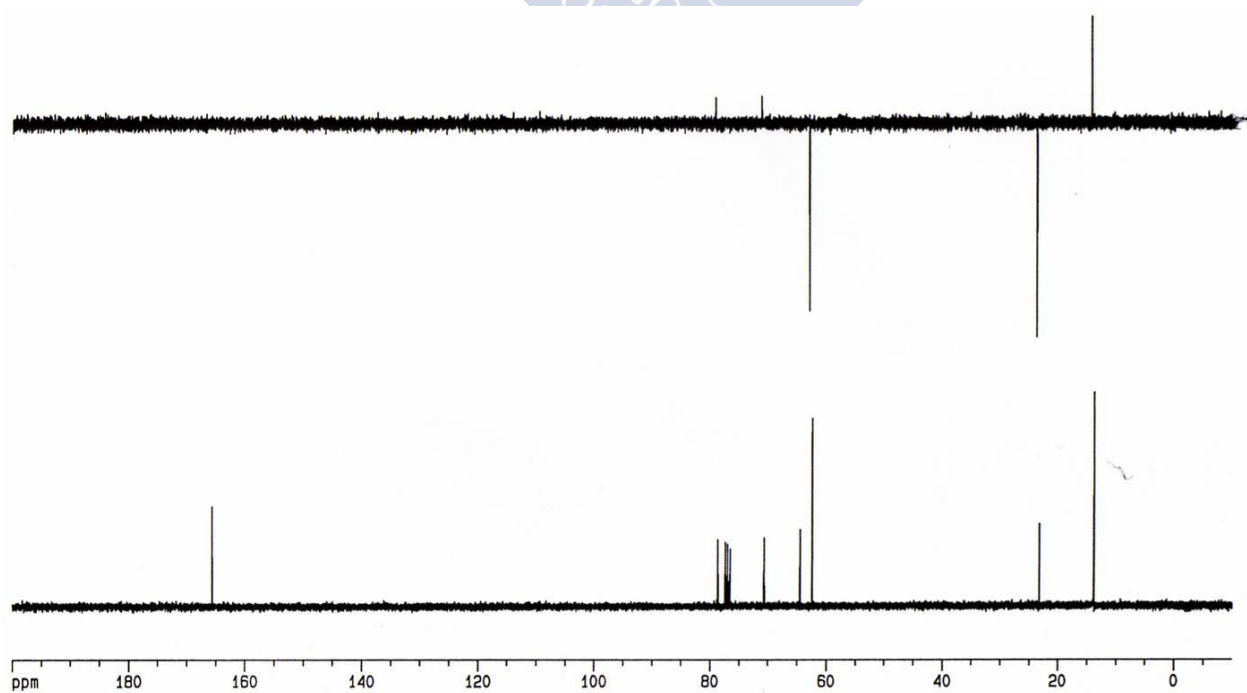
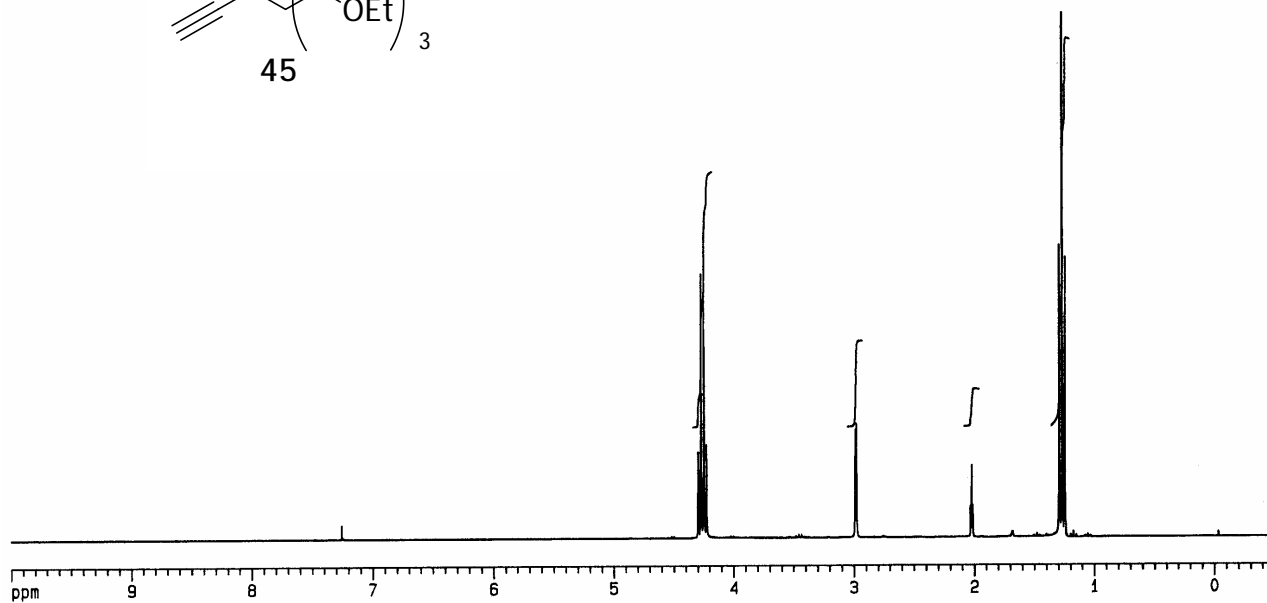
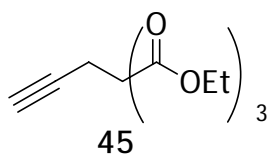
4.2.1. Preparación del 1-(3-butino) tricarboxilato de etilo (**45**)¹⁴⁸



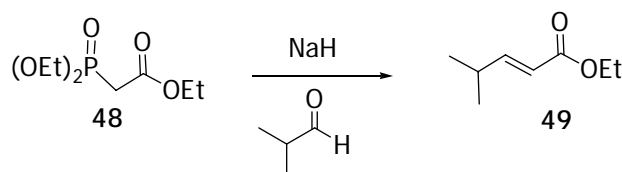
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió el triéster **43** (6.00 g, 25.84 mmol) en Et₂O (20 mL) y la disolución resultante se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió una disolución de NaOEt (1.93 g, 28.42 mmol) en EtOH (24 mL) y se agitó a esa temperatura durante 15 min. La suspensión resultante se filtró, lavando el sólido con Et₂O, y se secó a vacío, obteniéndose 5.78 g de la sal **44** [88%, polvo blanco no higroscópico].

En un matraz de fondo redondo de 100 mL y bajo Ar, se preparó una disolución de la sal **44** (5.78 g, 22.73 mmol) en una mezcla de tolueno :DMF (1:1) (50 mL). A continuación, se añadió bromuro de propargilo (5.1 mL, 45.47 mmol) y se agitó a reflujo durante 1.5 h. La suspensión amarilla resultante se enfrió y el sólido se lavó con tolueno (3 x 5 mL). Los filtrados se lavaron con agua (4 x 15 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por destilación a presión reducida, proporcionando 6.03 g del compuesto **45** [86%, R_f=0.2 (10% AcOEt/hexano), aceite amarillo claro]. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ): 4.26 (6H, q, J = 7.1 Hz, -OCH₂-Me), 2.99 (2H, d, J = 2.6 Hz, HC≡CH₂), 2.02 (1H, t, J = 2.6 Hz, H-C≡), 1.27 (9H, t, J = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz, δ): 165.6 (CO), 78.6 (alquino), 70.6 (alquino), 64.4 (C), 62.4 (CH₂), 23.1 (CH₂), 13.7 (CH₃). EM-IQ⁺ (m/e, I): 271 (MH⁺, 100), 197 (MH⁺ -CO₂Et, 35), 125 (MH⁺ -(CO₂Et)₂, 24). EMAR: calculado para C₁₃H₁₉O₆ (MH⁺): 271.118164; encontrado: 271.118680.

¹⁴⁸ (a) Woo, L. W. L.; Smith, H. J.; Barrell, K. J.; Nicholls, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 2549. (b) Padgett, H. C.; Csendes, I. J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3492.

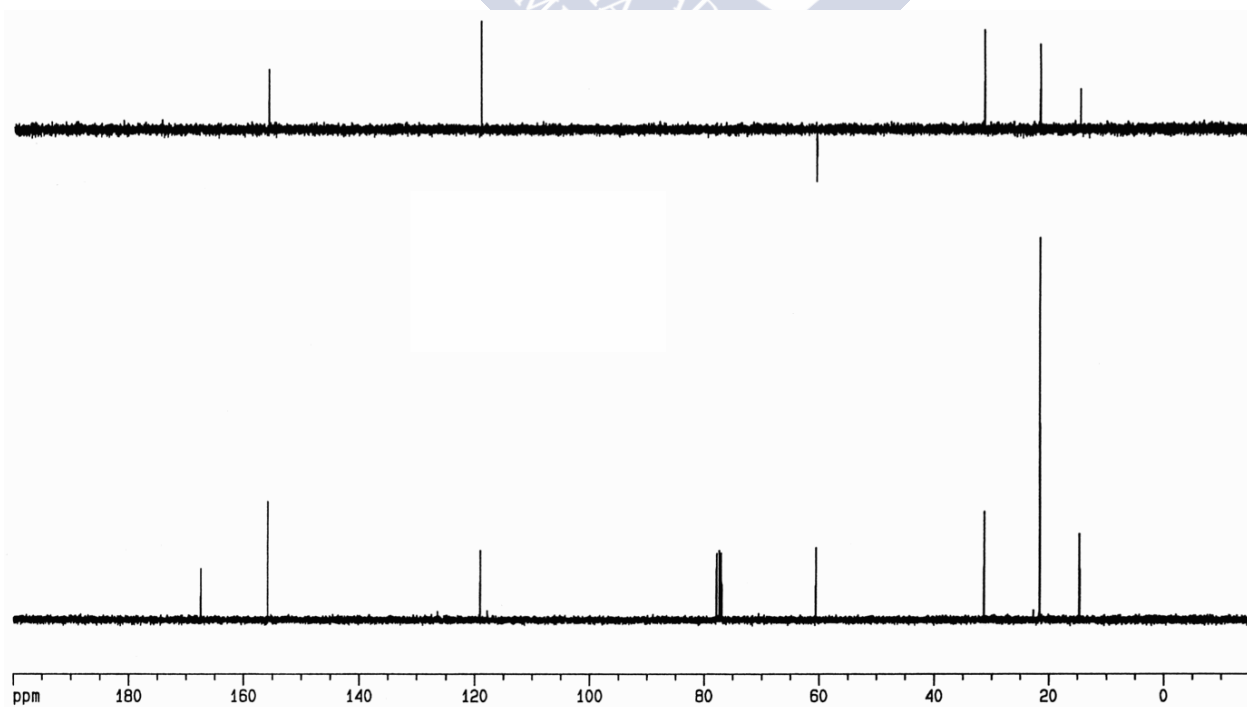
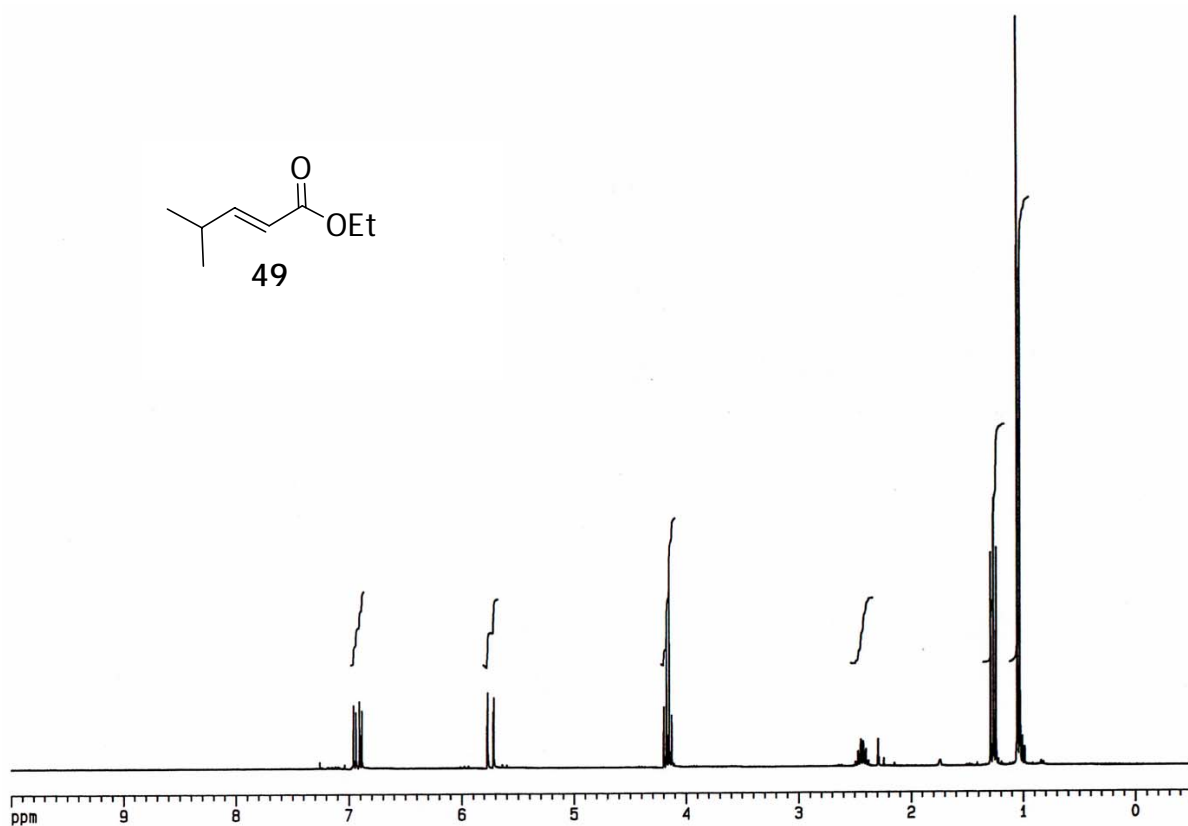
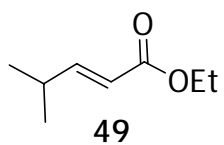


4.2.2. Preparación del 4-metil 2-pentenoato de etilo (**49**)¹⁴⁹

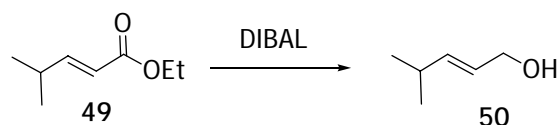


En un matraz aforado de 250 mL y bajo argón, se disolvió el fosfonato **48** (7.46 g, 33.28 mmol) en THF (165 mL) y se añadió NaH (60% en aceite mineral, 1.33 g, 33.28 mmol). La mezcla resultante se agitó hasta que cesó el burbujeo de hidrógeno y a continuación se añadió una disolución del 2-metil-propanal (2 g, 27.74 mmol) en THF (34 mL) *via canula*, agitándose durante 5 h a t.a. Transcurrido este tiempo, se añadió una disolución saturada de ClNa (200 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2% AcOEt/hexano) proporcionando 695 mg de **49** [55%, R_f=0.8 (25% AcOEt/hexano), aceite transparente]. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ): 6.92 (1H, dd, J_{trans} = 15.7 Hz, J_{cis} = 6.6 Hz, H-3), 5.75 (1H, d, J_{trans} = 15.7 Hz, H-2), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 2.44 (1H, m, H-4), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.05 (6H, d, J = 6.7 Hz, Me del ⁱPr). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz, δ): 167.4 (CO), 155.8 (CH), 119.0 (CH), 60.5 (CH₂), 31.3 (CH), 21.6 (CH₃), 14.6 (CH₃). EM-IQ⁺ (m/e, I): 143 (MH⁺, 96). EMAR: calculado para C₈H₁₄O₂ (M⁺): 142.099380; encontrado: 142.099566.

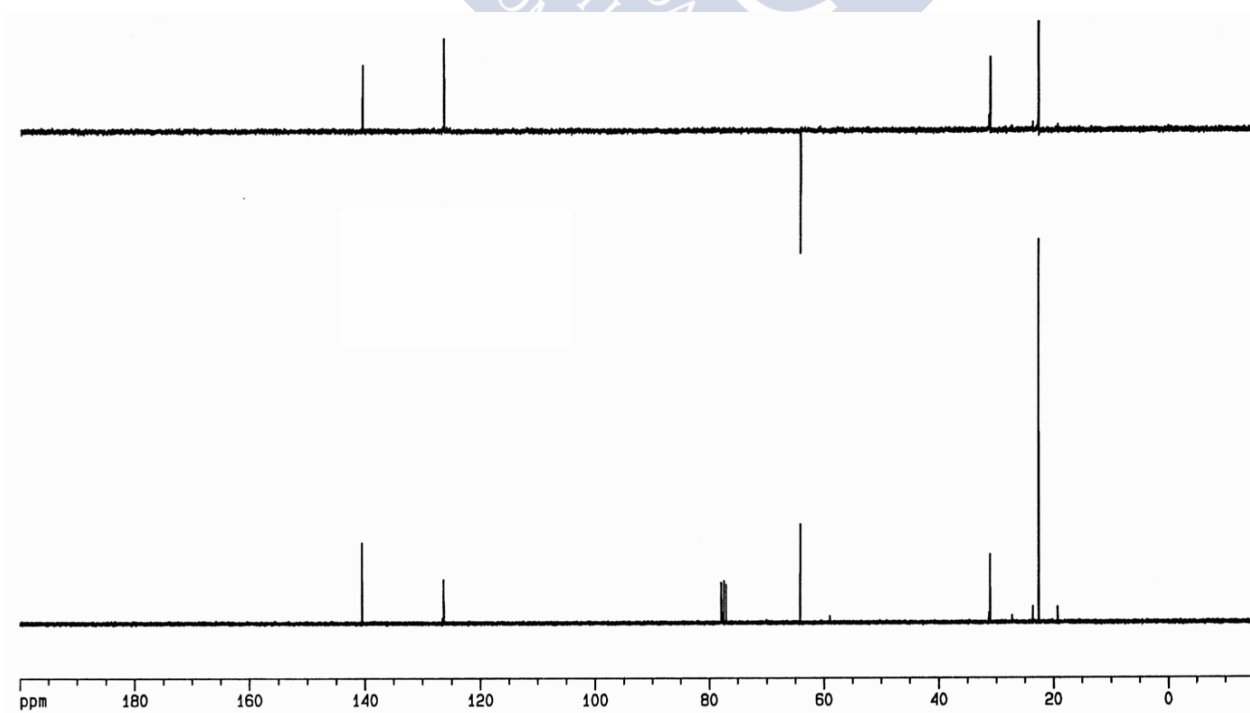
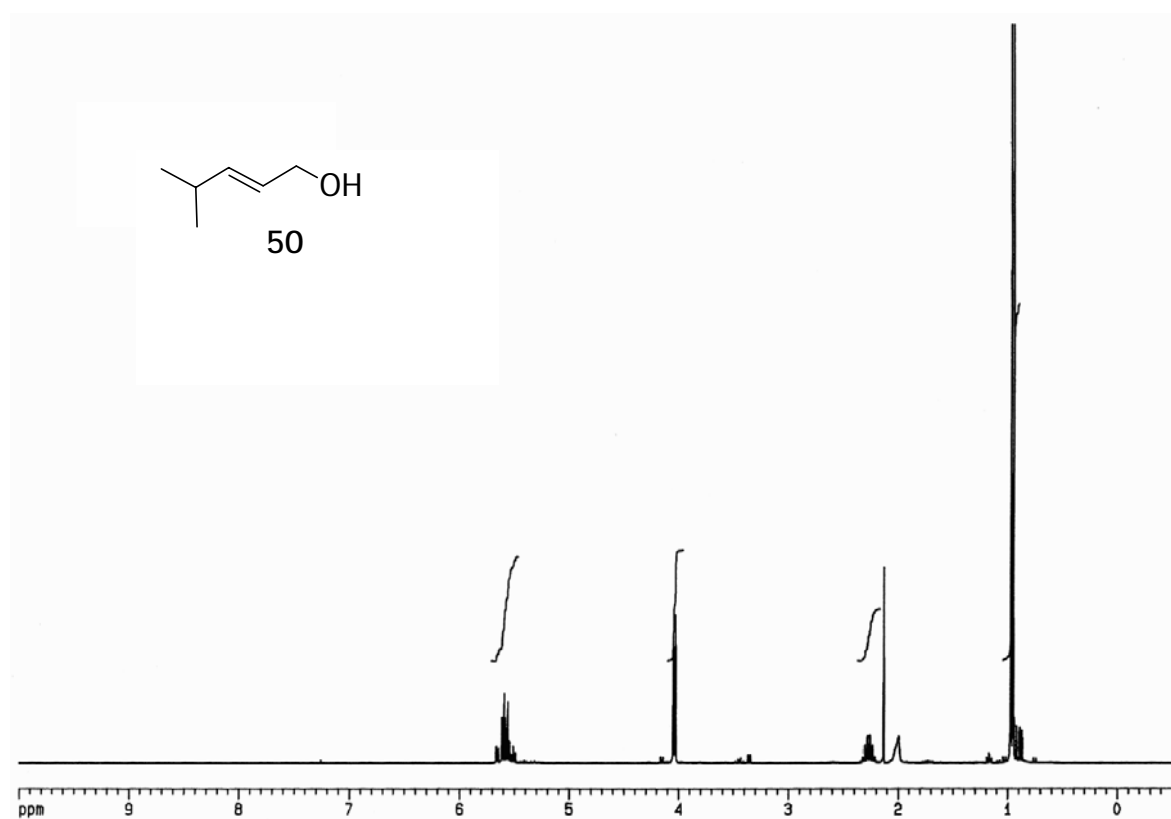
¹⁴⁹ (a) Crimmins, M.T.; Al-awar, R.S.; Vallin, J.M.; Hollins, W.G.; O'Mahony, R.; Lever, J.G.; Bankaitis-Davis, D.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7513. (b) Williams, D.R.; Patnaik, S.; Clark, M.P.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8463.



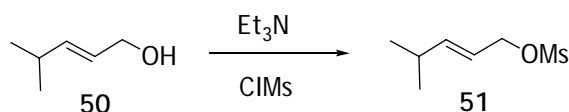
4.2.3. Preparación del 4-metil 2-pentenol (**50**)



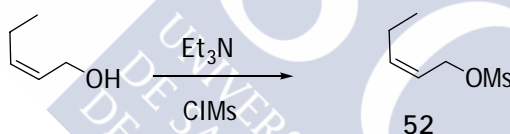
En un matraz de fondo redondo de 500 mL se disolvió el éster **49** (10.71 g, 75.32 mmol) en THF seco (250 mL). La disolución resultante se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió DIBAL (1M en heptano, 151 mL, 151 mmol) y se agitó durante 3 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transcurrido este tiempo se añadió MeOH (100 mL) y una disolución saturada de tartrato de potasio y sodio para eliminar las emulsiones. Se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por destilación (≈ 0.1 mmHg, t.a.), obteniéndose 6.13 g del alcohol **50** [81%, $R_f=0.4$ (25% AcOEt/hexano), aceite transparente]. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 5.60 (2H, m, H-2, H-3), 4.05 (2H, d, $J = 5.4$ Hz, H-1), 2.28 (1H, m, H-4), 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz, Me del ^iPr). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 140.6 (CH), 126.3 (CH), 64.1 (CH_2), 31.1 (CH), 22.6 (CH_3). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 101 (MH^+ , 1), 83 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 13).



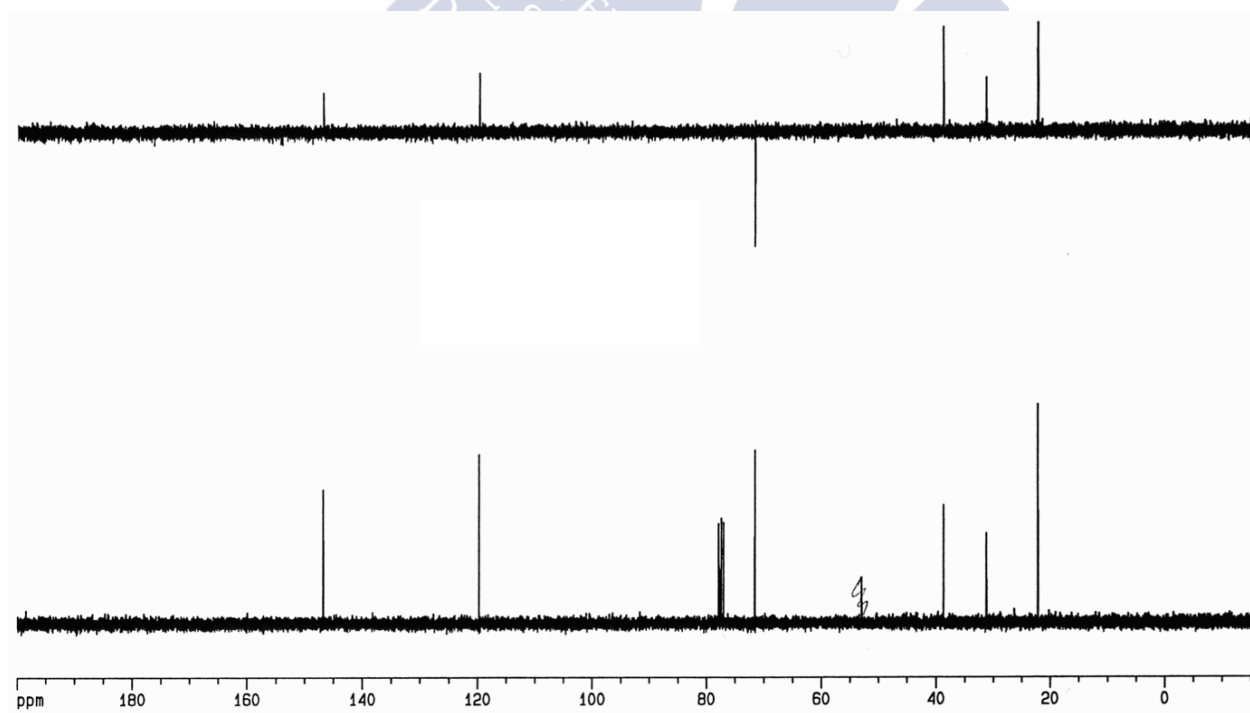
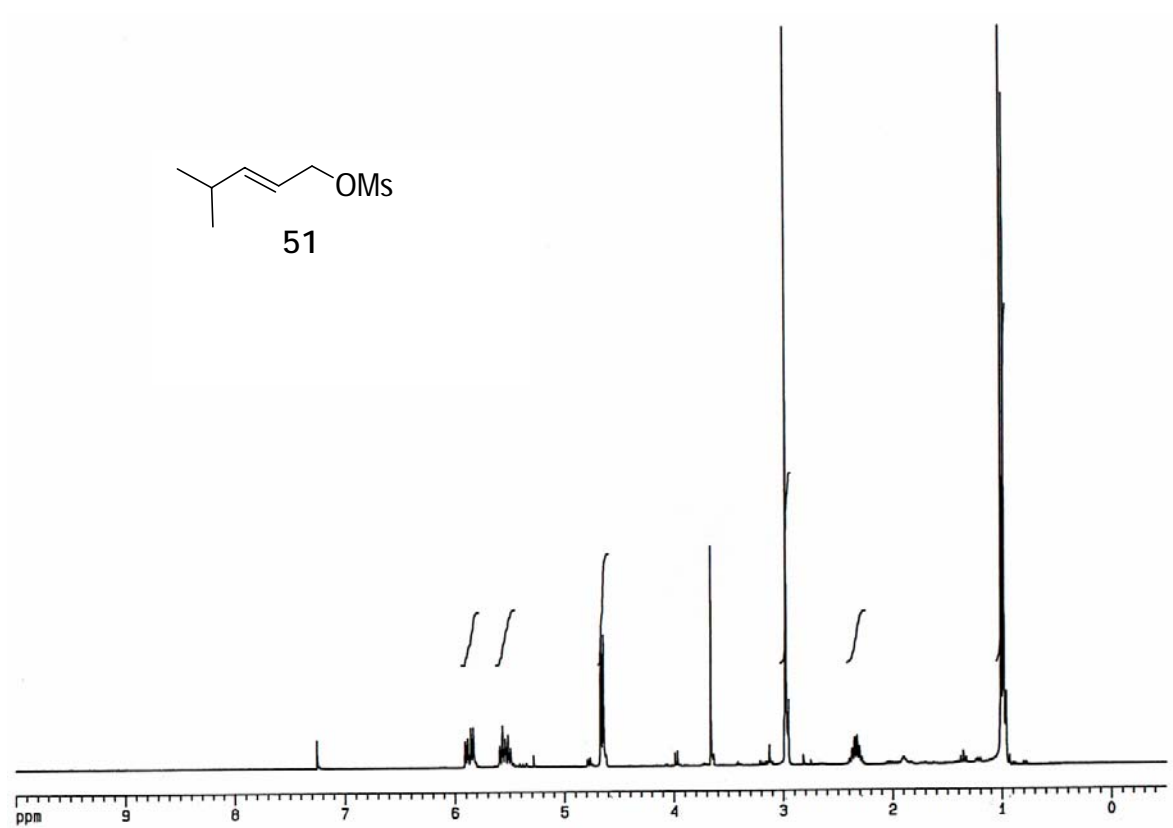
4.2.4. Preparación de los mesilatos **51** y **52**. Procedimiento general

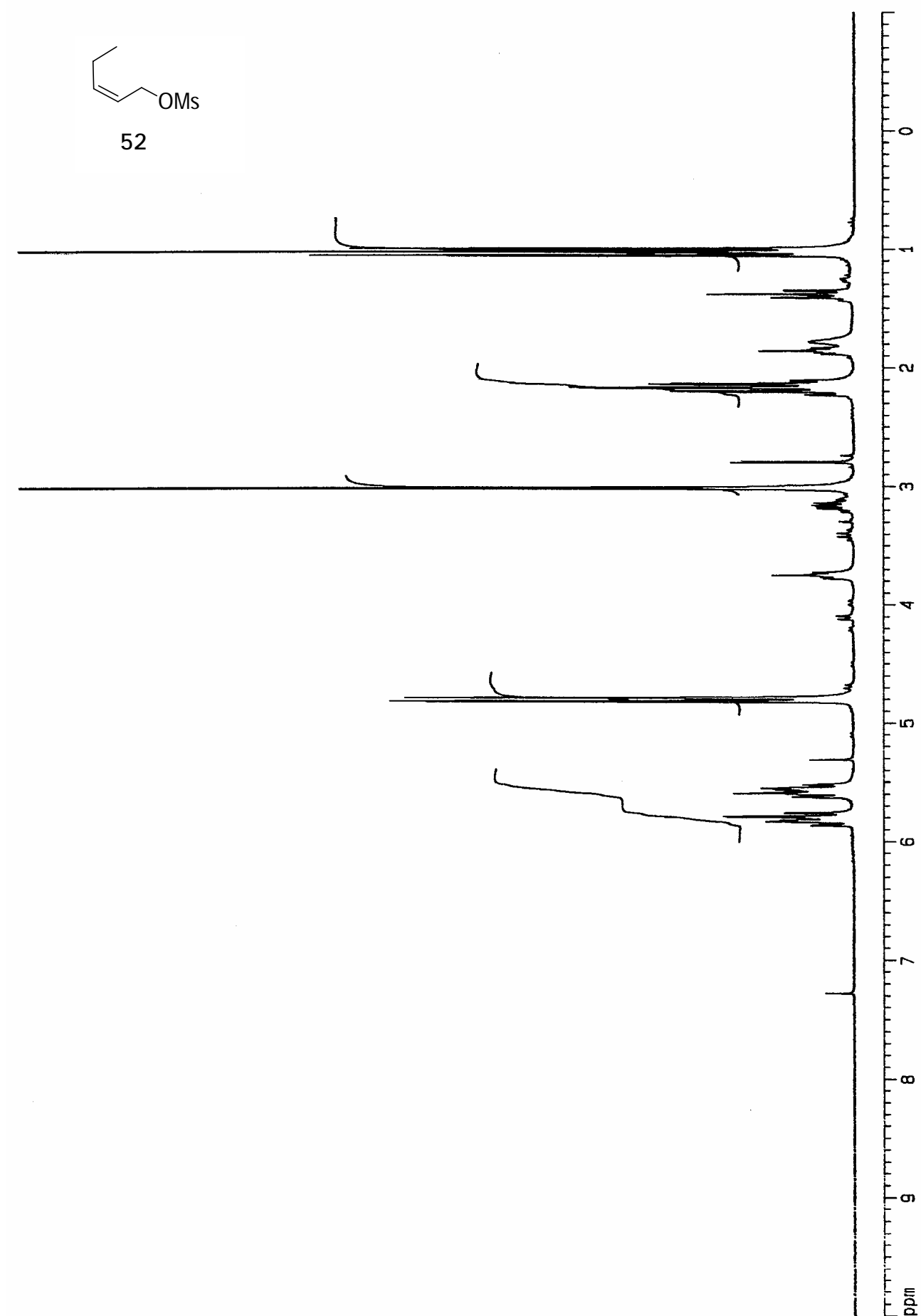


En un matraz de fondo redondo de 25 mL, flameado y bajo Ar, se disolvió el alcohol **50** (300 mg, 3.0 mmol) en THF (6 mL) y se adicionó, gota a gota, Et₃N (0.5 mL, 3.59 mmol). A continuación, se enfrió a 0°C, se añadió ClMs (0.3 mL, 3.88 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 min y 30 min a t.a. Transcurrido este tiempo, se añadió agua (3 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 3 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró, obteniéndose 557 mg del mesilato **51**, que se utilizó en la etapa siguiente sin una posterior purificación. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ): 5.88 (1H, dd, *J* = 15.0 y 6.5 Hz, H-3), 5.55 (1H, m, H-2), 4.66 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, H-1), 2.98 (3H, s, Me-SO₂), 2.34 (1H, m, H-4), 1.00 (6H, d, *J* = 6.7 Hz, Me del ⁱPr). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz, δ): 146.7 (CH), 119.7 (CH), 71.5 (CH₂), 38.6 (CH₃), 31.2 (CH), 22.2 (CH₃).



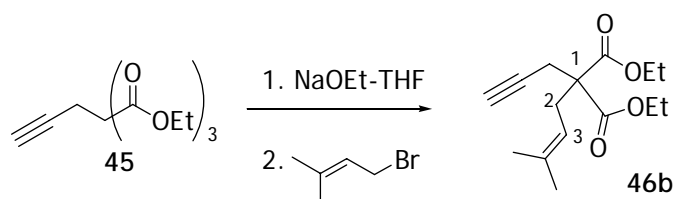
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 5.85 (1H, dt, *J* = 10.8 y 7.5 Hz, H-3), 5.57 (1H, m, H-2), 4.84 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-1), 3.06 (3H, s, Me-SO₂), 2.19 (1H, m, H-4), 1.42 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H-5).





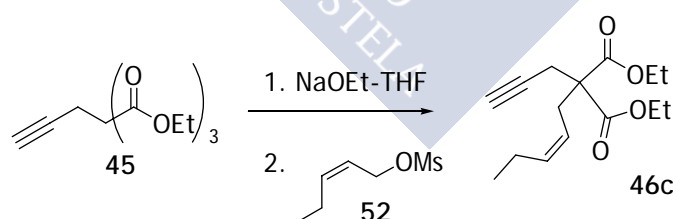
4.2.5. Preparación de los diésteres 46. Método general

a) Preparación del diéster 46b



En un matraz de fondo redondo de 50 mL y bajo argón, se disolvió NaOEt (980 mg, 14.4 mmol) en THF (35 mL) y se añadió, *via canula*, una disolución del triéster **45** (3g, 11.1 mmol) en THF (3 mL). La disolución resultante se agitó a t.a. durante 1.5 h. A continuación, se añadió el 1-bromo-3-metil-2-buteno (3.90 g, 26.5 mmol) y se agitó durante 3 h más a t.a. Transcurrido este tiempo, se añadió NaCl (30 mL) y se extrajo con Et₂O (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (4% AcOEt/hexano) obteniéndose 2.6 g del diéster **46b** [88%, R_f=0.4 (15% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz, δ): 4.89 (1H, t, J = 1.4 Hz, H-3), 4.17 (4H, m, CO₂-CH₂), 2.75 (4H, m, H-2, -CH₂-C≡), 1.97 (1H, t, J = 2.7 Hz, H-C≡), 1.65 (6H, d, J = 11.3 Hz, Me₂C=), 1.23 (6H, t, J = 7.1 Hz, CO₂-CH₂-Me). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz, δ): 170.0 (CO), 136.6 (C), 117.1 (CH), 71.1 (alquino), 79.4 (alquino), 61.5 (2 CH₂), 57.0 (C), 30.6 (CH₂), 26.0 (CH₃), 22.4 (CH₂), 18.0 (CH₃), 14.0 (CH₃). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 267 (MH⁺, 1), 205 (5). **EMAR**: calculado para C₁₅H₂₃O₄ (MH⁺): 267.159634; encontrado: 267.158819.

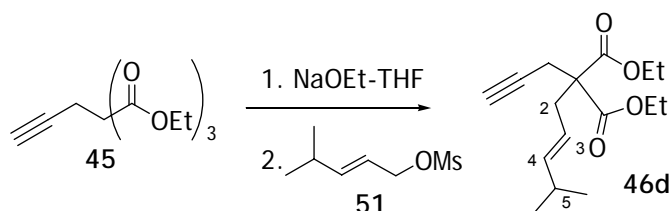
b) Preparación del diéster 46c



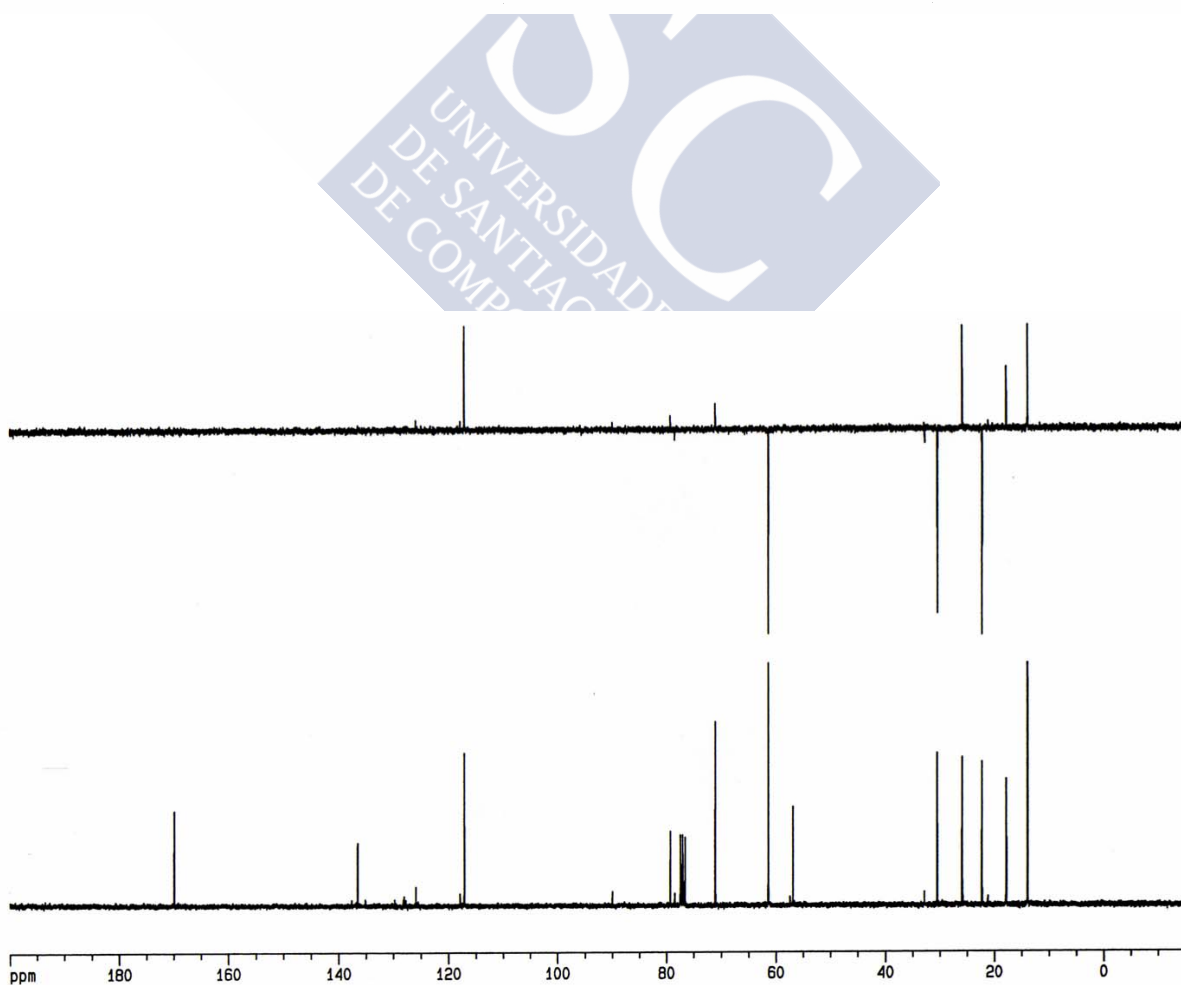
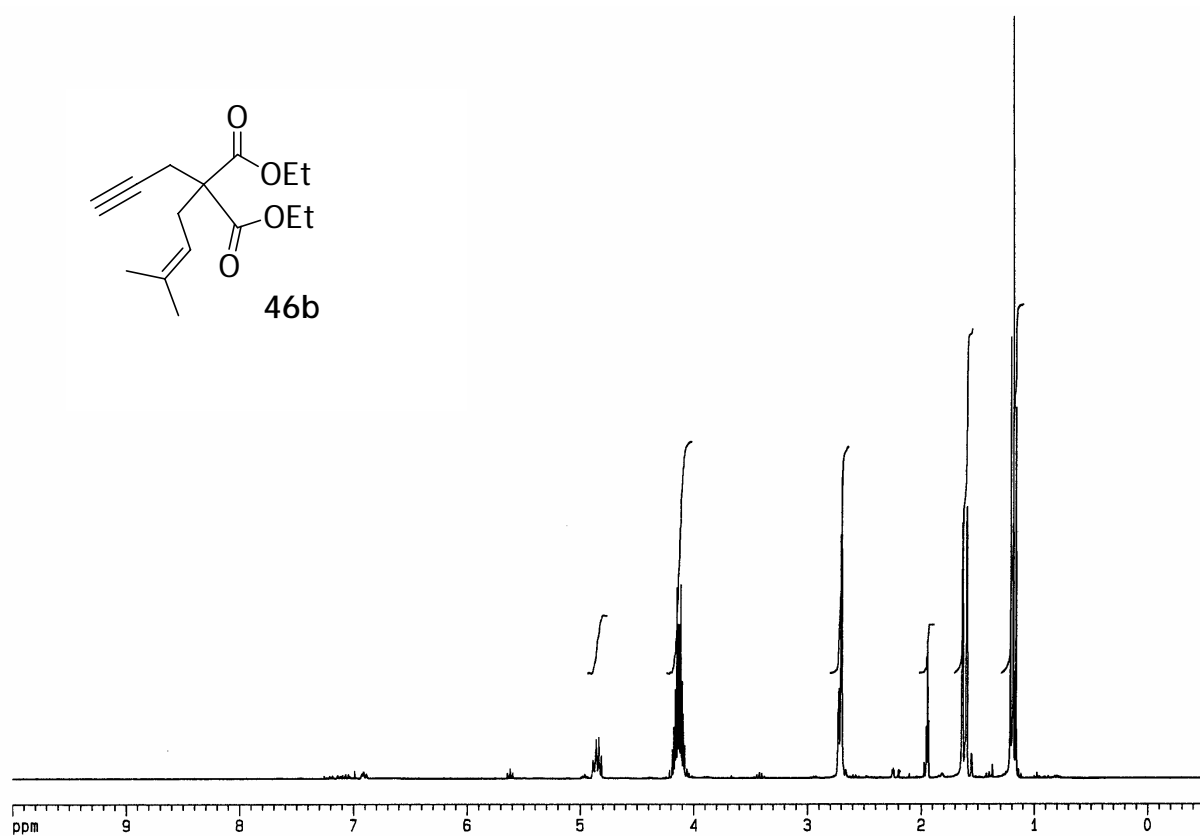
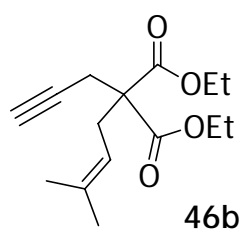
Rdto: 35%, R_f=0.4 (15% AcOEt/hexano), aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 250 MHz, δ): 5.48 (1H, m, H-C=), 4.97 (1H, m, H-C=), 4.11 (4H, m, CO₂CH₂), 2.70 (4H, m, -CH₂-C≡, -CH₂-C=), 2.07 (2H, m, CH₃-CH₂-C=), 1.94 (1H, t, J = 2.7 Hz, H-C≡), 1.18 (6H, t, J = 7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz, CH₃-CH₂-C=). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 63 MHz, δ): 169.7 (CO), 136.4 (CH), 121.6 (CH), 78.9 (alquino), 71.1 (alquino), 61.4 (CH₂), 61.1 (CH₂), 56.5 (C), 29.5 (CH₂), 22.2 (CH₂), 20.5 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃), 13.6 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3285, 2979, 2936, 2875, 1736, 1465, 1447, 1367, 1325, 1289, 1243, 1208, 1188, 1137, 1096, 1070, 1054, 1016, 951. **EM-**

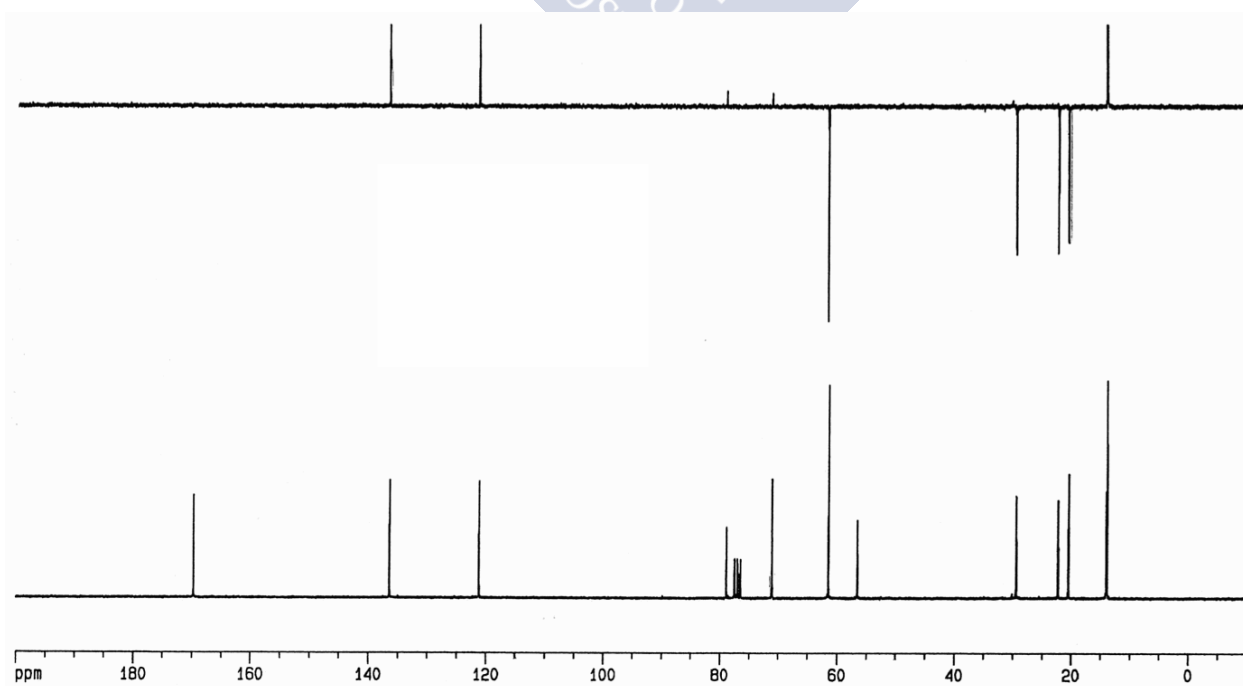
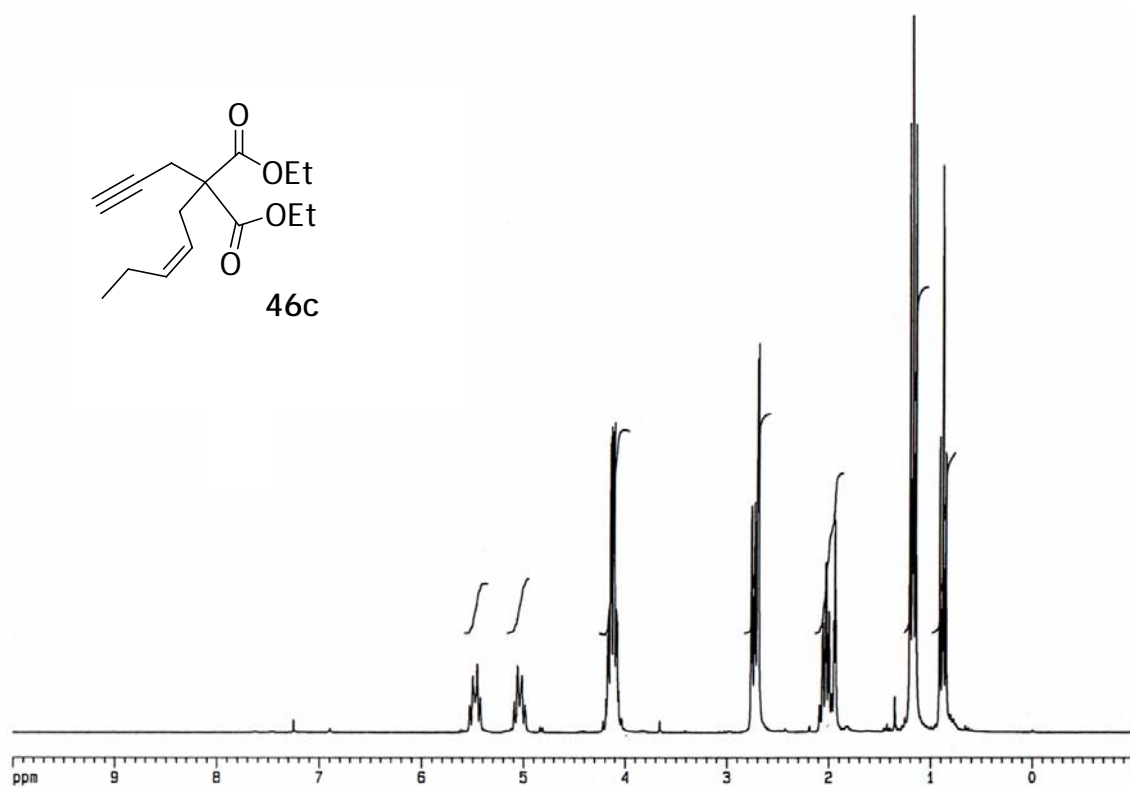
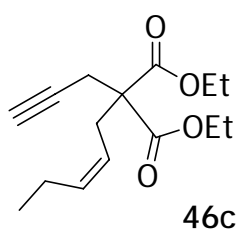
IQ⁺ (m/e, I): 267 (MH⁺, 100), 194 (MH⁺-CO₂Et, 5), 121 (MH⁺-(CO₂Et)₂, 5). **EMAR**: calculado para C₁₅H₂₃O₄ (MH⁺): 267.159634; encontrado: 267.160073.

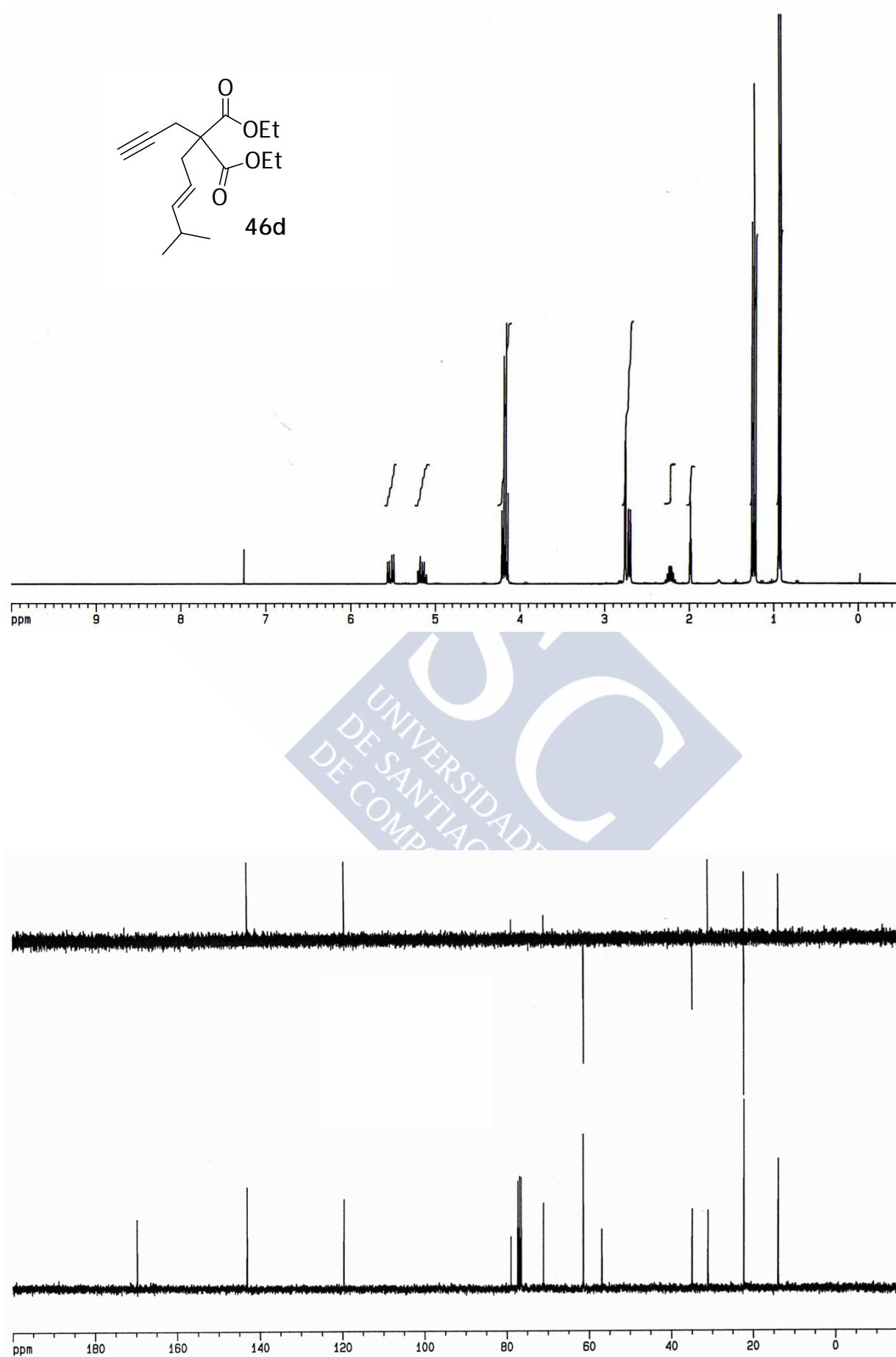
c) Preparación del diéster 46d



Rdto.: 67%, R_f=0.5 (15% AcOEt/hexano), aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz, δ): 5.53 (1H, dd, *J* = 15.2 y 6.9 Hz, H-4), 5.15 (1H, m, H-3), 4.17 (4H, q, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂Me), 2.75 (2H, d, *J* = 2.6 Hz, -CH₂-C≡), 2.70 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-2), 2.21 (1H, m, H-5), 1.98 (1H, t, *J* = 2.6 Hz, H-C≡), 1.23 (6H, t, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂Me), 0.92 (6H, d, *J* = 6.8 Hz, Me del ⁱPr). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz, δ): 169.8 (CO), 143.2 (CH), 119.7 (CH), 79.1 (alquino), 71.2 (alquino), 61.5 (2 CH₂), 57.0 (C), 35.0 (CH₂), 31.1 (CH), 22.0 (CH₃), 21.1 (CH₂), 14.1 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3202, 3006, 2962, 2929, 2871, 2850, 2360, 2118, 1457, 1426, 1230, 1178, 1069. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 281 (MH⁺, 58), 207 (MH⁺-CO₂Et, 25), 133 (17). **EMAR**: calculado para C₁₆H₂₅O₄ (MH⁺): 281.175285; encontrado: 281.175641.

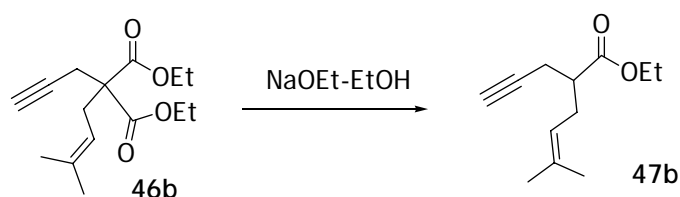






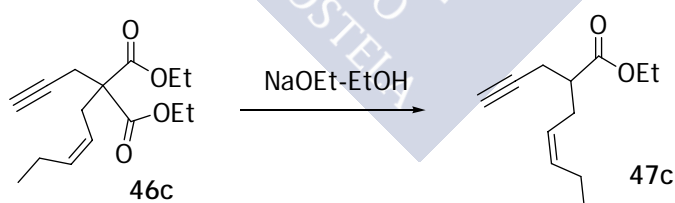
4.2.6. Descarboxilación de los diésteres. Método general

a) Descarboxilación del éster **46b**



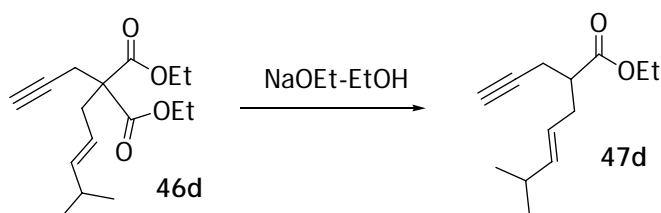
En un matraz de fondo redondo de 100 mL y bajo argón, se disolvió NaOEt (1.23 g, 18 mmol) en EtOH (50 mL) y se añadió el diéster **46b** (3.2g, 12 mmol). A continuación, se agitó a reflujo durante 2 días. Transcurrido este tiempo, la mezcla resultante se acidificó con HCl 10% y se extrajo con Et₂O (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1% AcOEt/hexano) proporcionando 750 mg del éster **47b** [32%, R_f=0.6 (10% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ): 5.04 (1H, t, J = 1.4 Hz, H-4), 4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂), 2.54 (1H, m, H-2), 2.39 (4H, m, H-3, CH₂-C≡), 1.96 (1H, t, J = 2.6 Hz, H-C≡), 1.68 (3H, s, Me-C=), 1.61 (3H, s, C=), 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz, δ): 174.1 (CO), 134.6 (C), 120.1 (CH), 81.7 (C≡), 69.7 (C≡), 60.5 (CH₂), 44.7 (CH), 29.6 (CH₂), 25.8 (CH₃), 20.3 (CH₂), 17.8 (CH₃), 14.2 (CH₃). EM-IQ⁺ (m/e, I): 195 (MH⁺, 1).

b) Descarboxilación del éster **46c**

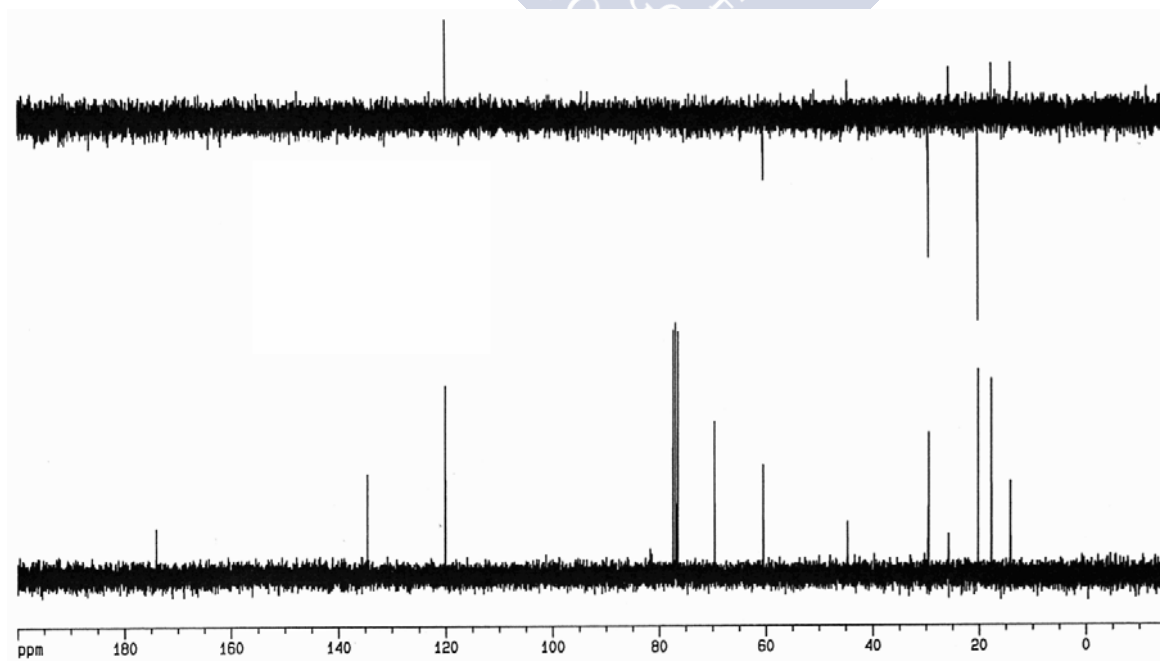
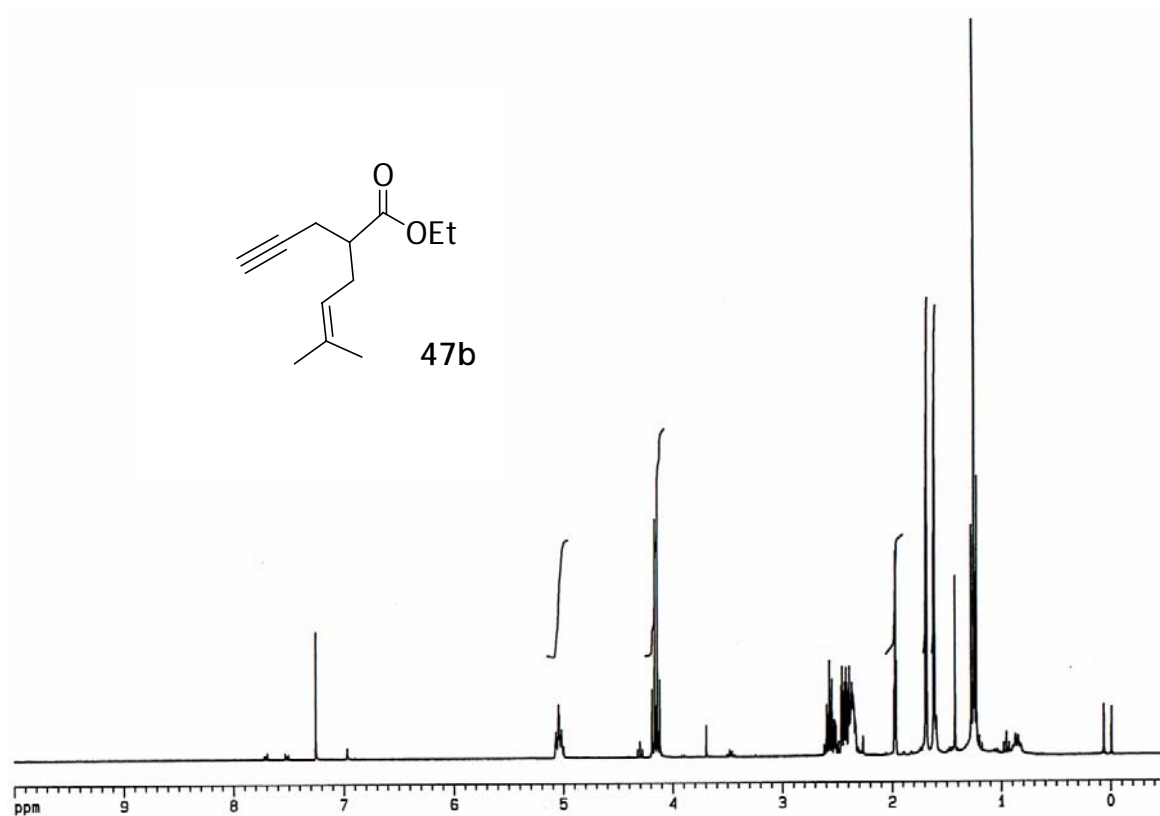


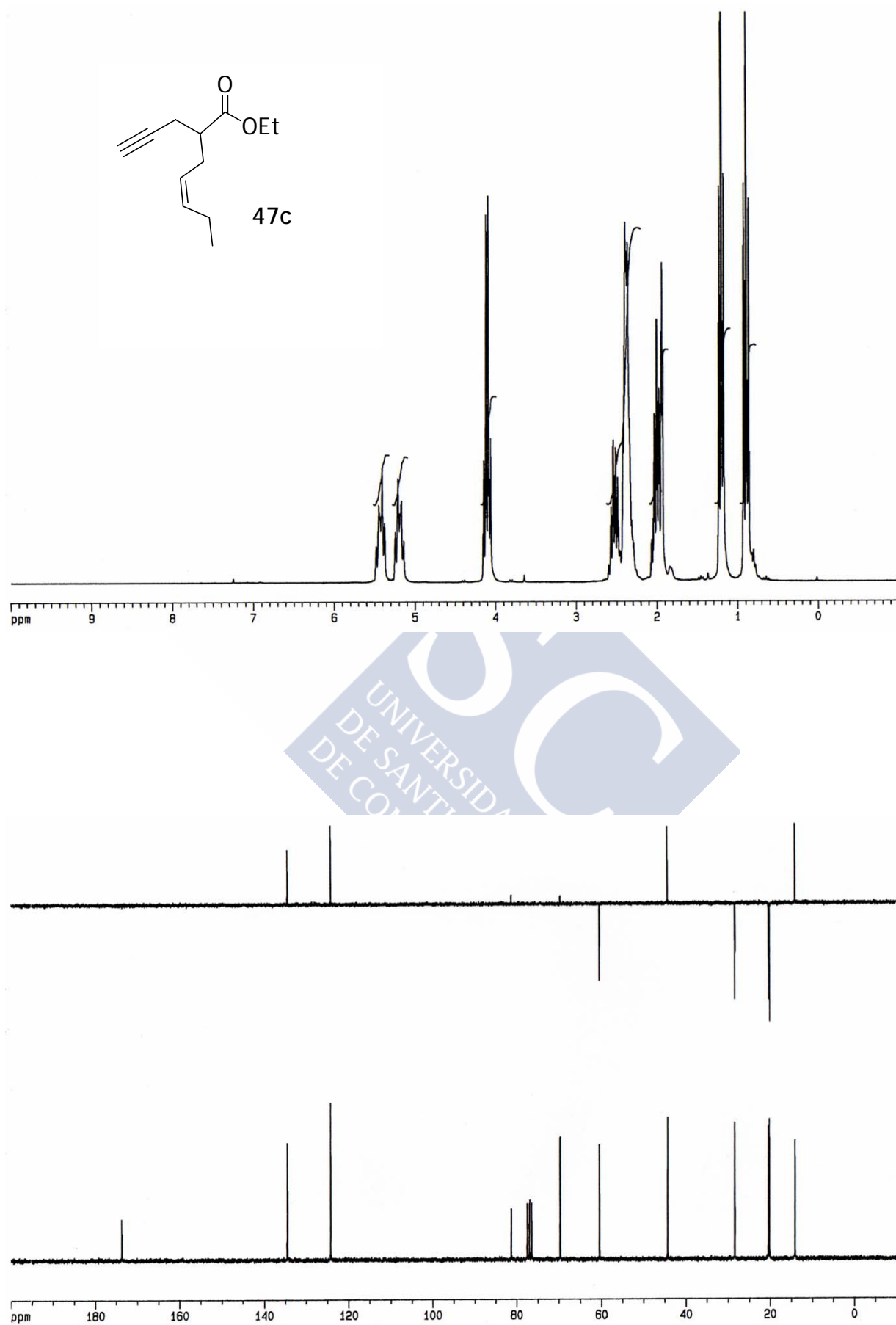
Rdto.: 55%, R_f=0.6 (10% AcOEt/hexano), aceite amarillento. ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 5.44 (1H, m, H-C=), 5.19 (1H, m, H-C=), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz, -CO₂-CH₂-), 2.51 (1H, m, H-2), 2.35 (4H, m, H-3, CH₂-C≡), 2.01 (3H, m, H-6, H-C≡), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz, -CO₂-CH₂-CH₃), 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, H-7). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz, δ): 173.8 (CO), 134.6 (CH), 124.3 (CH), 81.4 (alquino), 69.8 (alquino), 60.5 (CH₂), 44.4 (CH), 28.5 (CH₂), 20.5 (CH₂), 20.3 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.1 (CH₃). EM-IQ⁺ (m/e, I): 195 (MH⁺, 53), 167 (27), 149 (17), 121 (100). EMAR: calculado para C₁₂H₁₉O₂ (MH⁺): 195.138505; encontrado: 195.138842.

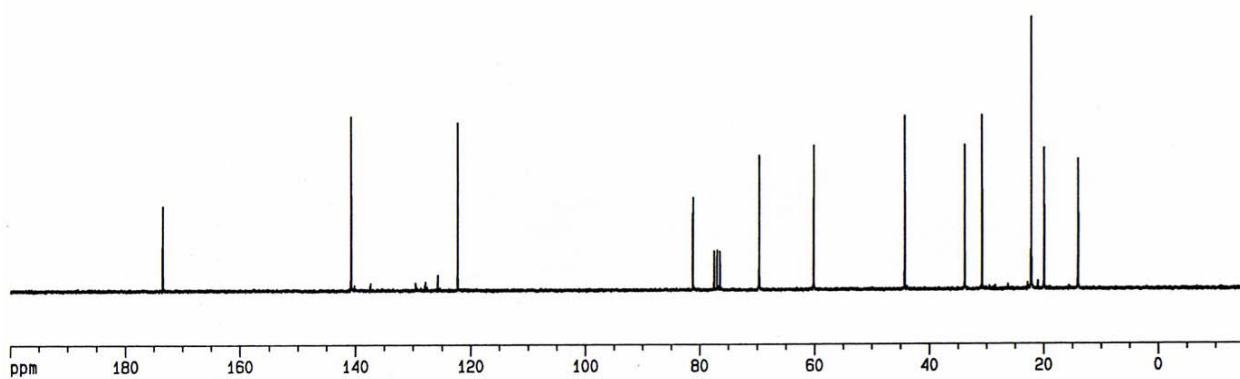
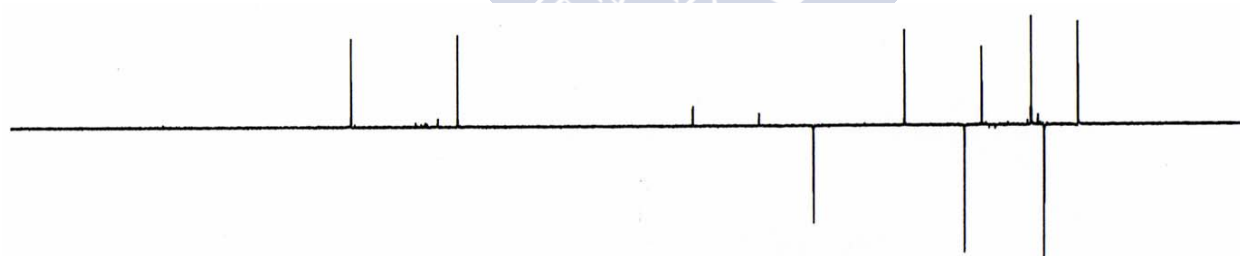
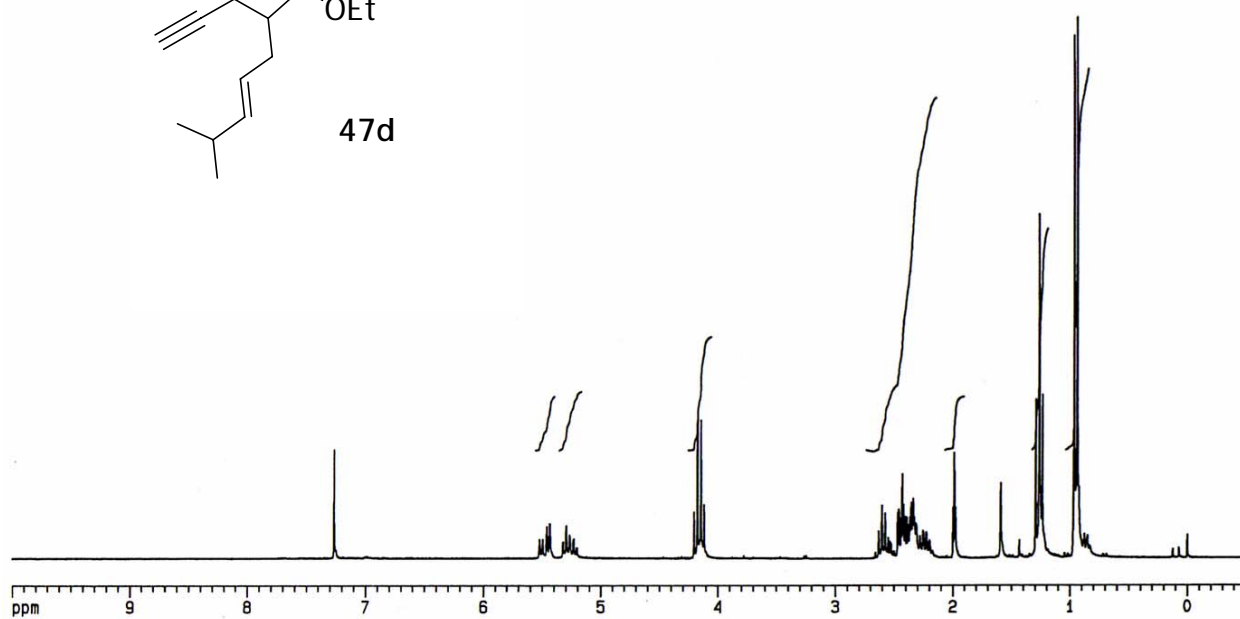
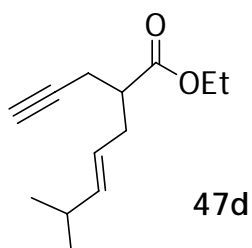
c) Descarboxilación del éster 46d



Rdto.: 50%, $R_f=0.5$ (15% AcOEt/hexano), aceite amarillento. **$^1\text{H-RMN}$** (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 5.47 (1H, dd, $J = 15.5$ y 6.3 Hz, H-5), 5.26 (1H, m, H-4), 4.15 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-$), 2.56 (1H, m, H-6), 2.33 (5H, m, H-3, H-2, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv$), 1.98 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, H-C \equiv), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{Me}$), 0.94 (6H, d, $J = 6.8$ Hz, Me del ^iPr). **$^{13}\text{C-RMN}$** (CDCl_3 , 63 MHz, δ): 173.5 (CO), 140.7 (CH), 122.3 (CH), 81.2 (alquino), 69.6 (alquino), 60.1 (CH_2), 44.3 (CH), 33.8 (CH_2), 30.8 (CH), 22.2 (CH_3), 19.9 (CH_2), 14.0 (CH_3). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3311, 2959, 2930, 2871, 1736, 1466, 1440, 1259, 1177, 1041, 972. **EM-IQ $^+$** (m/e, I): 209 (MH^+ , 29), 135 ($\text{MH}^+-\text{CO}_2\text{Et}$, 2). **EMAR**: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2$ (MH^+): 209.154155; encontrado: 209.154326.

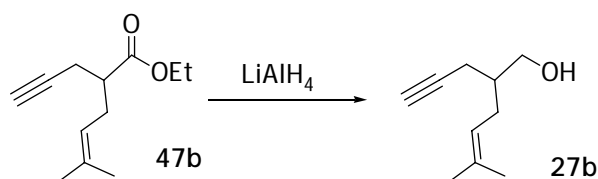






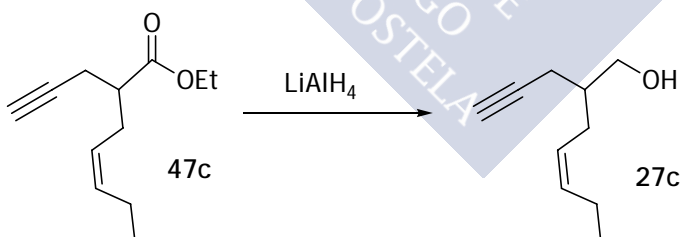
4.2.7. Reducción de los ésteres. Procedimiento general

a) Reducción del éster **47b**



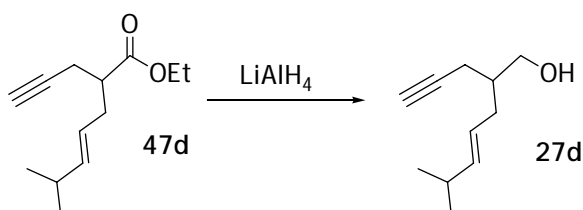
En un matraz de fondo redondo de 25 mL y bajo argón, se disolvió el éster **47b** (290 mg, 1.49 mmol) en Et₂O (10 mL) y se enfrió la disolución a 0 °C. A continuación, se añadió LiAlH₄ (113 mg, 2.99 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se vertió sobre H₂SO₄ 5% y se extrajo con Et₂O (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/hexano), obteniéndose 214 mg del alcohol **27b** [94%, R_f = 0.1 (10% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz, δ): 5.09 (1H, m, H-4), 3.62 (2H, m, H-1), 2.25 (2H, m, CH₂-C≡), 2.06 (2H, m, H-3), 1.96 (1H, t, J = 2.7 Hz, H-C≡), 1.68 (3H, s, CH₃), 1.60 (3H, s, CH₃). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 75 MHz, δ): 133.7 (C), 121.7 (CH), 82.8 (alquino), 69.6 (alquino), 64.9 (CH₂), 40.5 (CH), 29.0 (CH₂), 25.8 (CH₃), 19.9 (CH₂), 17.8 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3307, 2961, 2917, 2855, 2116, 1437, 1377, 1226, 1081, 1032. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 153 (MH⁺, 15), 135 (MH⁺-H₂O, 27). **EMAR**: calculado para C₁₀H₁₇O (MH⁺): 153.127940; encontrado: 153.128027.

b) Reducción de éster **47c**



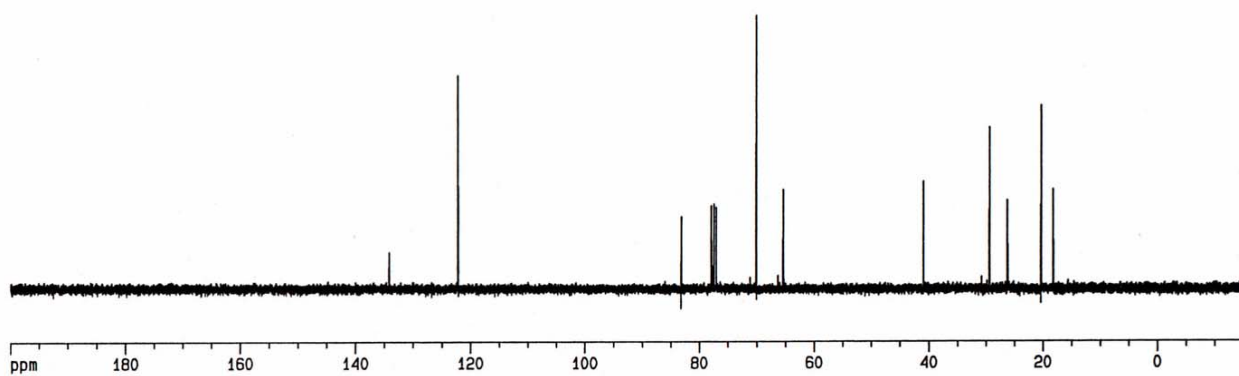
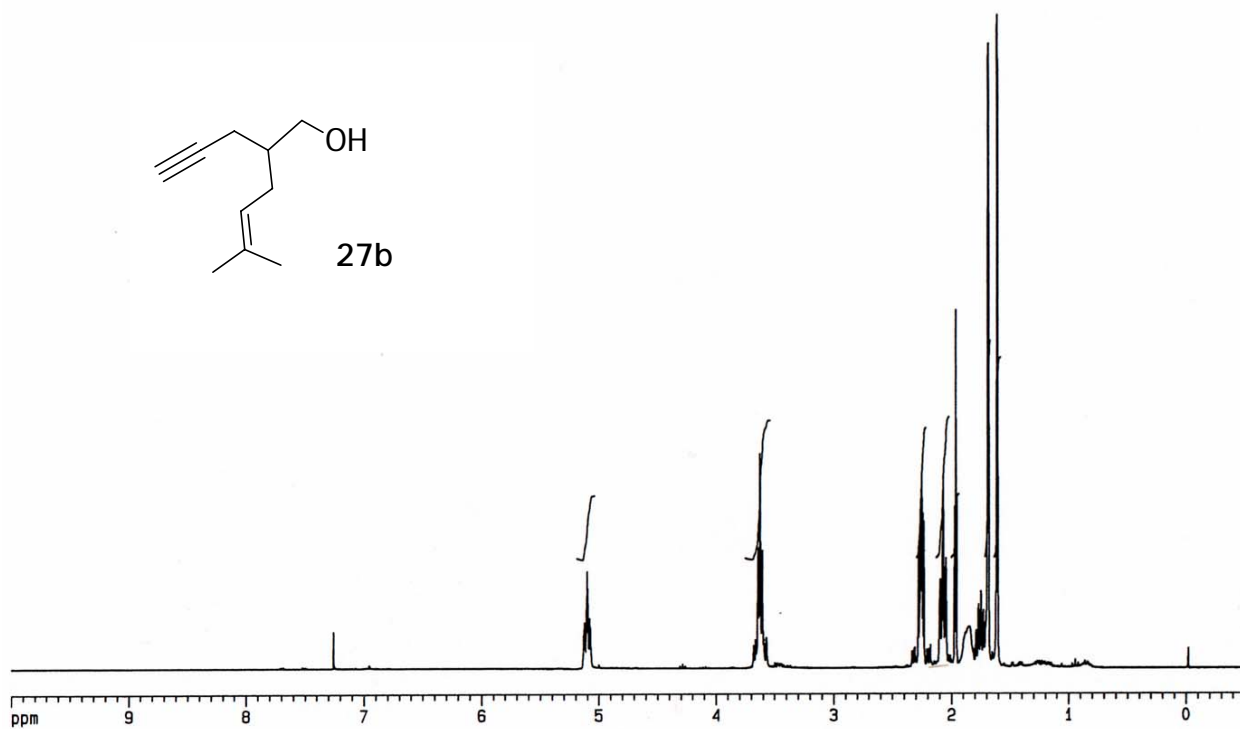
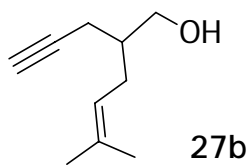
Rdto.: 90%, R_f=0.4 (25% AcOEt/hexano), aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 250 MHz, δ): 5.45 (2H, m, H-4, H-5), 3.61 (2H, m, H-1), 2.25 (2H, m, H-6), 2.13 (4H, m, CH₂-C≡, H-3), 1.96 (1H, t, J = 2.7 Hz, H-C≡), 1.75 (1H, m, H-2), 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz, H-7). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 63 MHz, δ): 133.9 (CH), 126.0 (CH), 82.5 (alquino), 69.7 (alquino), 64.7 (CH₂), 40.2 (CH), 28.0 (CH₂), 20.6 (CH₂), 19.8 (CH₂), 14.2 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3434, 3305, 3006, 2963, 2932, 2116, 1741, 1462, 1241, 1072, 1038. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 153 (MH⁺, 36), 135 (MH⁺-H₂O, 51). **EMAR**: calculado para C₁₀H₁₇O (MH⁺): 153.127940; encontrado: 153.128589.

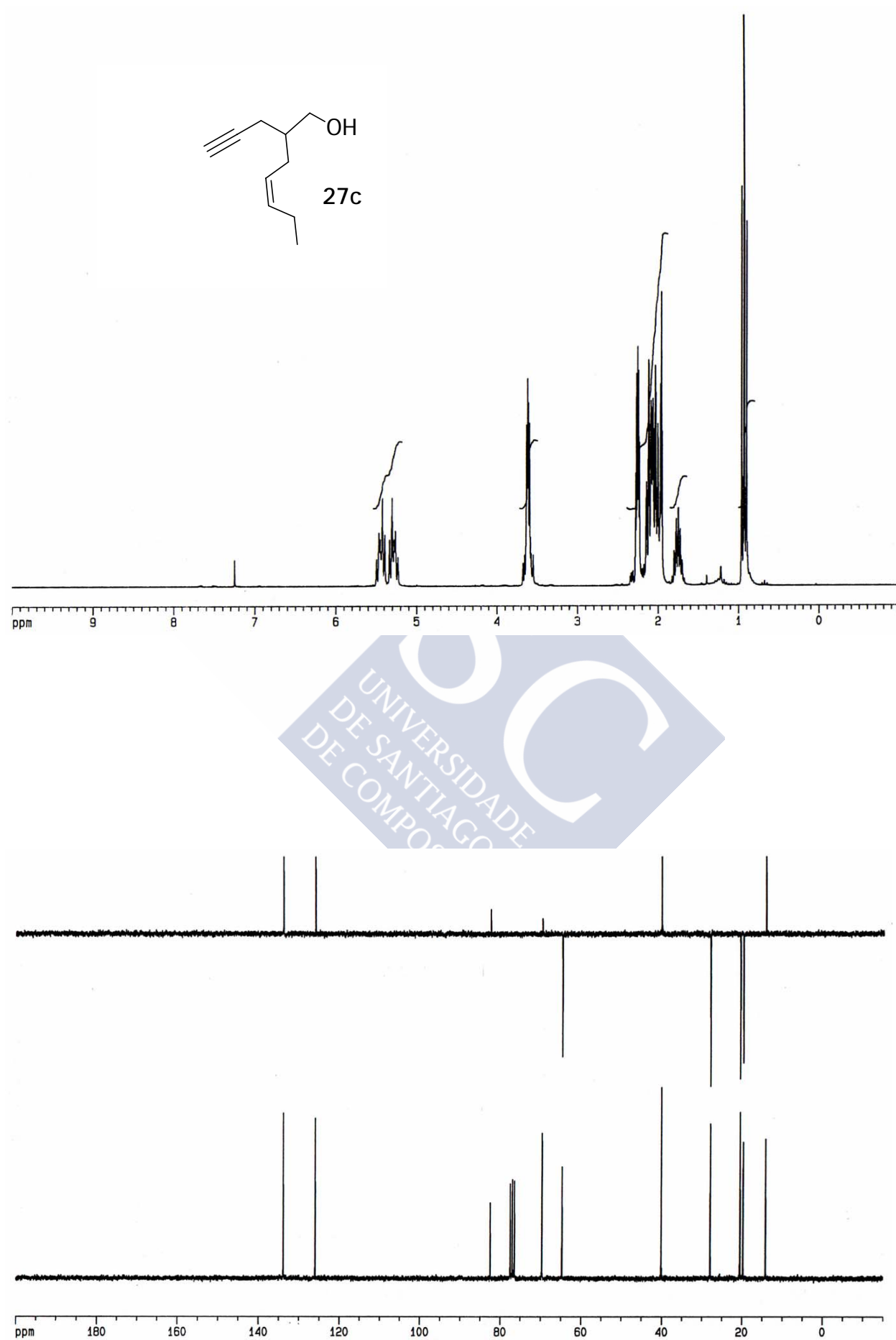
c) Reducción de éster 47d

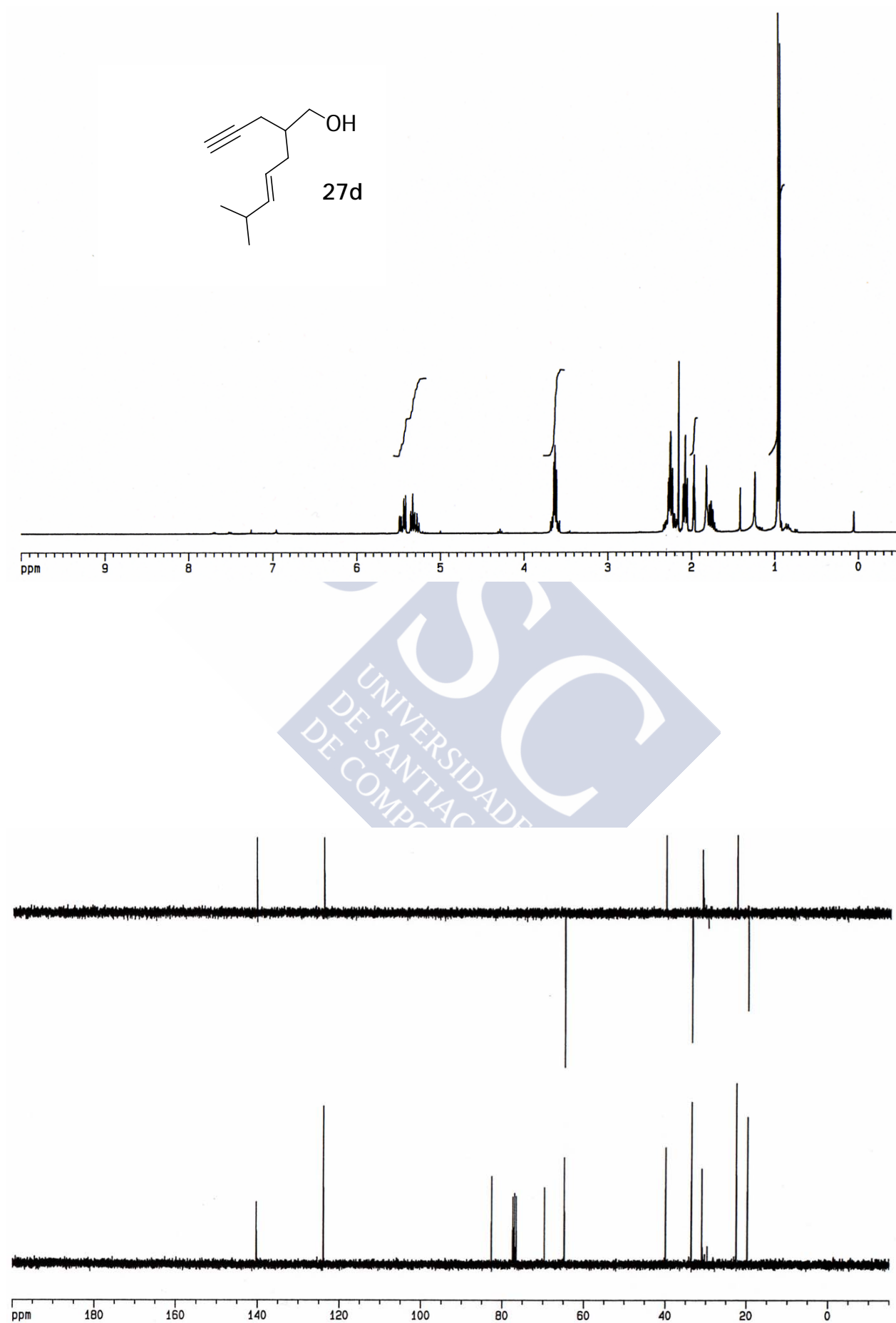


Rdto.: 89%, $R_f=0.3$ (15% AcOEt/hexano), aceite amarillento. **$^1\text{H-RMN}$** (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 5.45 (1H, dd, $J = 15.3$ y 6.4 Hz, H-5), 5.30 (1H, dt, $J = 15.2$ y 7.1 Hz, H-4), 3.62 (2H, m, H-1), 2.24 (1H, m, H-6), 1.96 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, H-C \equiv), 1.76 (1H, m, H-2), 0.95 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, CH $_3$). **$^{13}\text{C-RMN}$** (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 140.3 (CH), 124.0 (CH), 82.6 (alquino), 69.7 (alquino), 64.8 (CH $_2$), 40.0 (CH), 33.6 (CH $_2$), 31.0 (CH), 22.6 (CH $_3$), 19.8 (CH $_2$). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3309, 2958, 2926, 2871, 2116, 1466, 1438, 1362, 1033. **EM-IQ $^+$** (m/e, I): 167 (MH $^+$, 31), 149 (MH $^+$ -H $_2$ O, 51). **EMAR**: calculado para C $_{11}$ H $_{19}$ O (MH $^+$): 167.143590; encontrado: 167.144312.





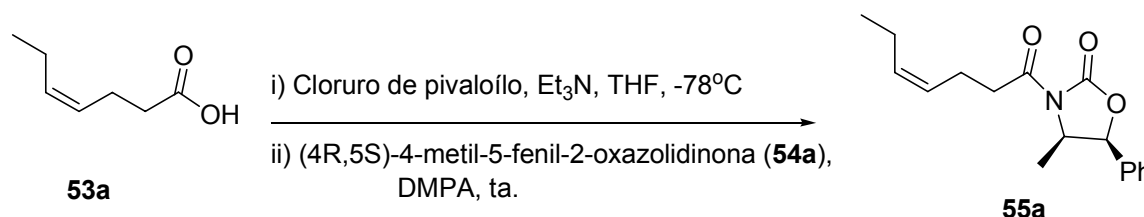




4.3. PREPARACIÓN DE LOS ALCOHOLES QUIRALES 27c-(10R), 27c-(10S) y 27d-(10S)

4.3.1. Preparación de las oxazolidinonas 55. Procedimiento general⁸⁷

a) Preparación de la oxazolidinona 55a



A una disolución del 4-hepten-1-ol (2.72 g, 23.81 mmol) en DMF (220 mL) se añadió PDC (62.73g, 166.74 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a t.a. A continuación, se vertió sobre H₂O (250 mL) y se extrajo con Et₂O (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaHSO₄ (2 x 100 mL), NaCl (2 x 100 mL) y CuSO₄ (100 mL), se secaron, filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo así obtenido (**53a**¹⁵⁰, 2.09 g) se utilizó sin una mayor purificación en el siguiente paso.

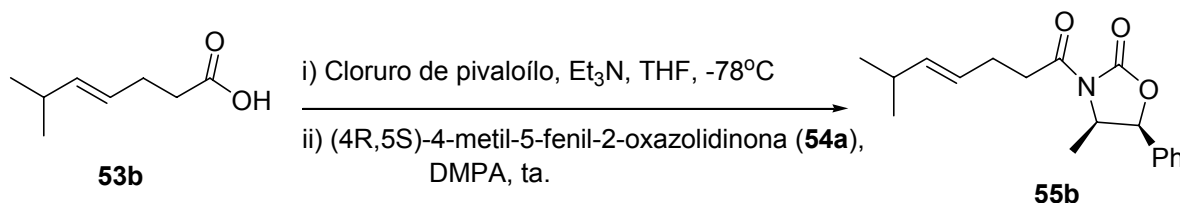
Se preparó una disolución de ácido (4Z)-4-heptenoico (**53a**, 2.09g de residuo crudo) en THF (8 mL) y se enfrió a -78 °C. Se añadió Et₃N (3.8 mL, 27.1 mmol), y a continuación, manteniendo la temperatura, se añadió también, lentamente, cloruro de pivaloilo (3.3 mL, 27.2 mmol). La pasta blanca formada se agitó a 0 °C durante 1 h. Mientras tanto, independientemente, se preparó una disolución de (4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (**54a**) (4.37 g, 24.66 mmol) en THF (11 mL) a la que se le añadió una cantidad catalítica de DMAP (10 mol%, 302 mg, 2.46 mmol), seguida de Et₃N (3.4 mL, 24.6 mmol). A continuación, esta disolución se añadió, lentamente, a la pasta blanca anterior a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se concentró a presión reducida para eliminar los elementos volátiles y la pasta blanca resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (11 mL) y NaOH (1 M, 6 mL). La fase orgánica se lavó con ClNa, se secó, filtró y concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/hexano), obteniéndose 4.18 mg de la oxazolidinona **55a** [59%, R_f = 0.5 (15% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ): 7.35 (5H, m, Ph), 5.64 (1H, d, J = 7.3 Hz, CH-Ph), 5.40 (2H, m, CH=), 4.75 (1H, m, CH-CH₃), 2.99 (2H, m, CH₂-CH=), 2.42 (2H, m, CO-CH₂), 2.09 (2H, m, CH₂-CH₃), 0.96 (3H, t, J = 7.55 Hz, CH₃), 0.85 (3H, m, CH₃). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz, δ): 172.4 (CO), 152.9 (CO), 133.3 (C), 133.1 (CH), 128.64 (CH), 128.60 (CH), 126.7 (CH), 125.5 (CH), 78.9

⁸⁷ (a) Less, S. L.; Handa, S.; Millburn, K.; Leadlay, P. F.; Dutton, C. J.; Staunton, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3515; (b) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835; (c) Ager, D.J.; Allen, D.R.; Schaad, D. R.; *Synthesis* **1996**, 1283.

¹⁵⁰ (a) Favino, T. F.; Fronza, G.; Fuganti, C.; Fuganti, D.; Grasselli, P.; Mele, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8975. (b) Udding, J. H.; Giesselink, J. P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6671.

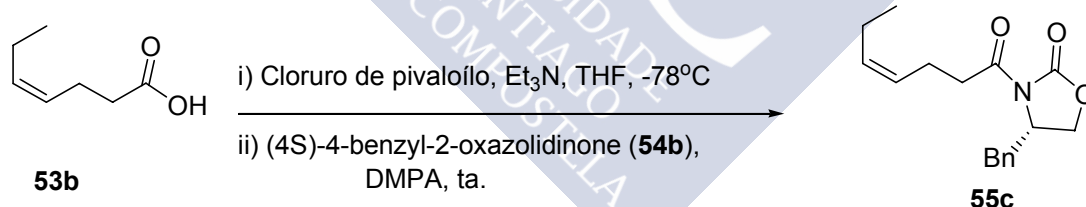
(CH), 54.6 (CH), 35.6 (CH₂), 22.0 (CH₂), 20.4 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.2 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3063, 2965, 2934, 2874, 1784, 1700, 1456, 1369, 1345, 1279, 1218, 1195, 1145, 1122, 1067, 1031. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 288 (MH⁺, 96), 273 (4), 178 (62). **EMAR**: calculado para C₁₇H₂₂NO₃ (MH⁺) 288.159969; encontrado 288.160744.

b) Preparación de la oxazolidinona 55b

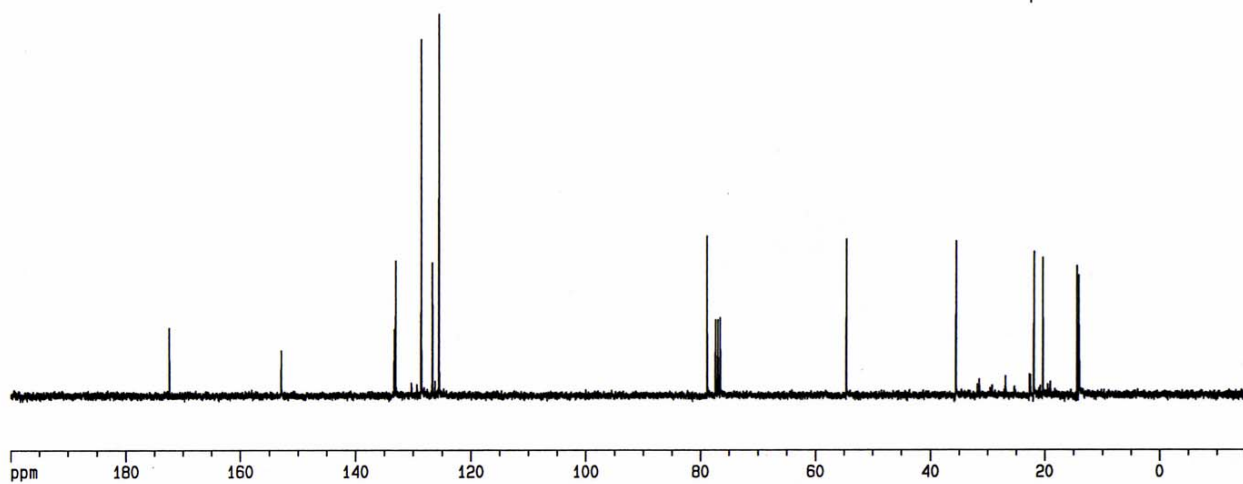
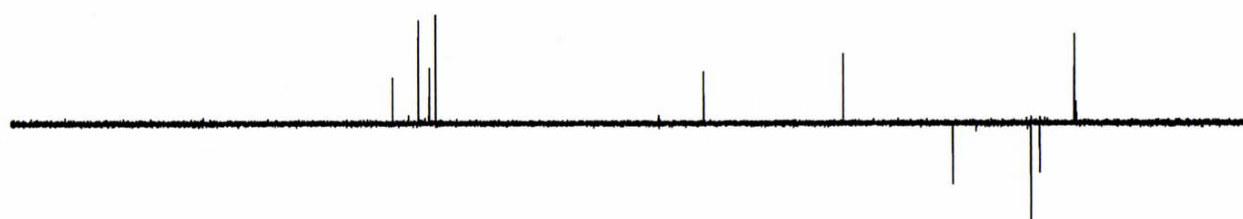
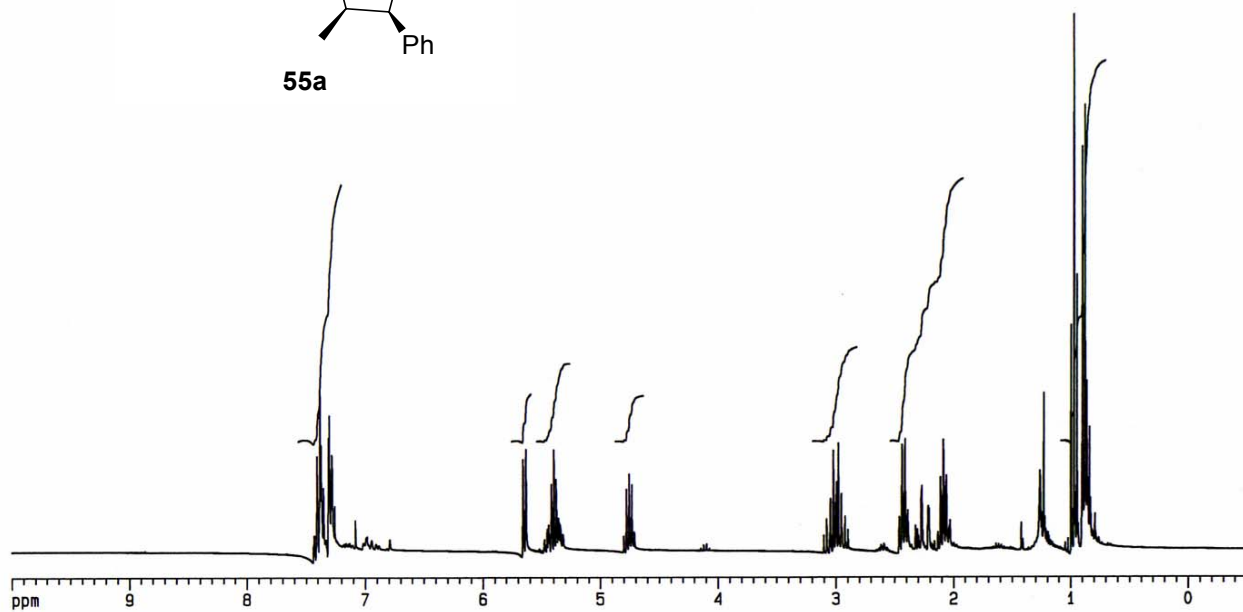
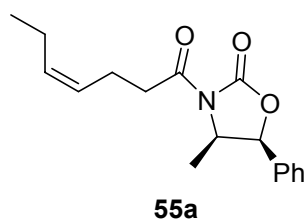


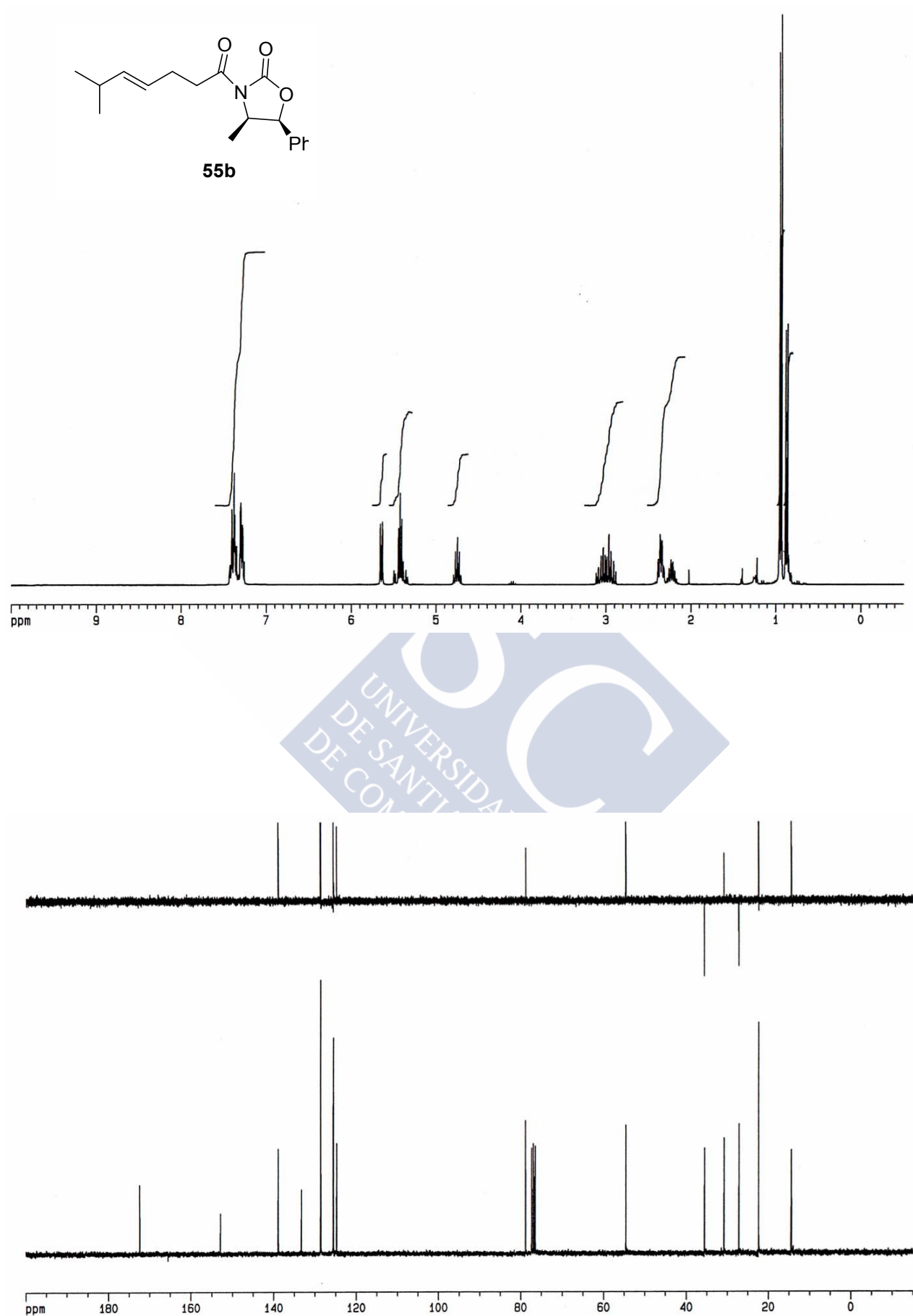
Rdto: 80%, R_f = 0.75 (30% AcOEt/hexano), aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.36 (5H, m, Ph), 5.65 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, CH-Ph), 5.43 (2H, m, CH=), 4.75 (1H, m, CH-CH₃), 3.01 (2H, m, CH₂), 2.35 (2H, m, CH₂), 2.22 (1H, m, CH(CH₃)₂), 0.95 (6H, d, *J* = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 0.87 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 125 MHz, δ): 172.5 (CO), 153.0 (CO), 133.3 (C), 138.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 125.6 (CH), 124.8 (CH), 78.9 (CH), 54.7 (CH), 35.6 (CH₂), 30.9 (CH), 27.2 (CH₂), 22.4 (CH₃), 14.5 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3526, 3383, 3066, 3035, 2957, 2869, 1777, 1700, 1498, 1457, 1382, 1345, 1197, 1146, 1120, 1091, 1067, 1032. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 302 (MH⁺, 28), 206 (28), 178 (43), 134 (100). **EMAR**: calculado para C₁₈H₂₄NO₃ (MH⁺) 302.175619; encontrado 302.176318.

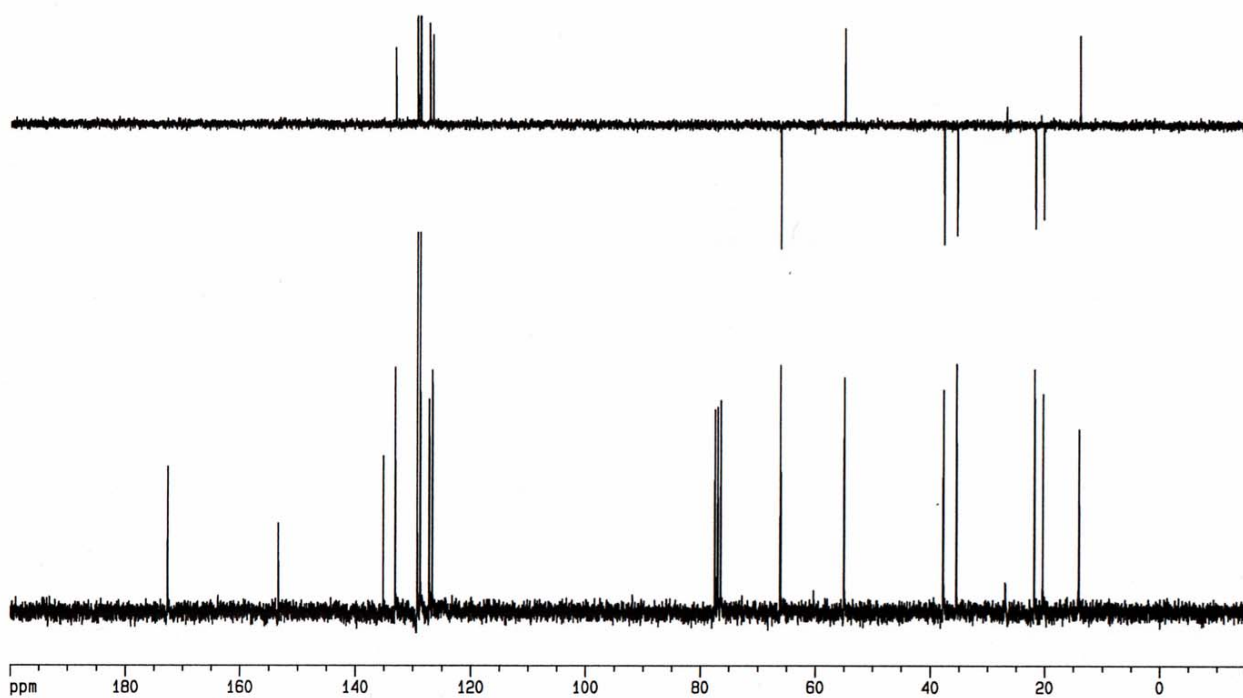
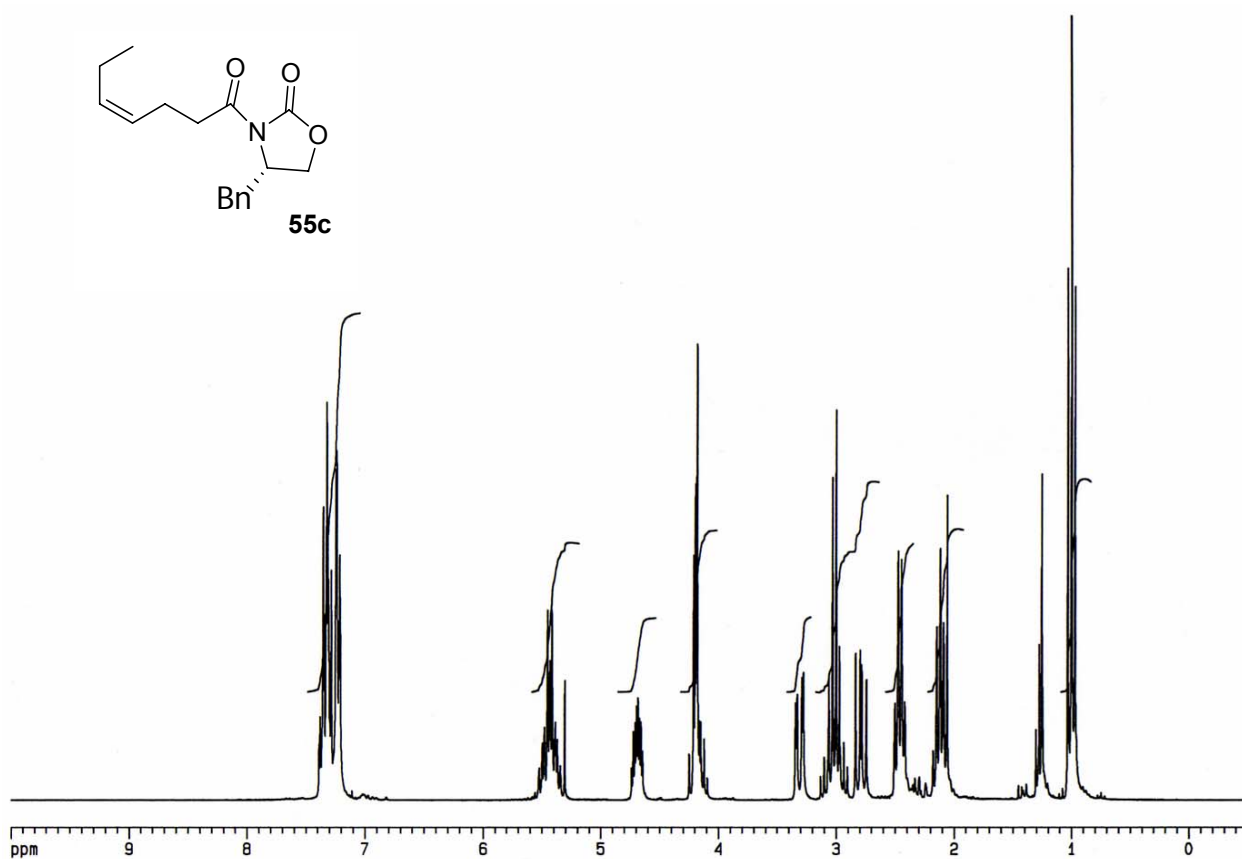
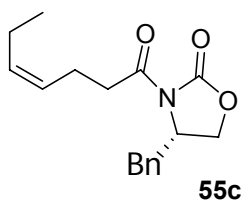
c) Preparación de la oxazolidinona 55c



Rdto: 42%, R_f = 0.4 (20% AcOEt/hexano), aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7.29 (5H, m, Ph), 5.42 (2H, m, CH=), 4.67 (1H, m, CH-N), 4.15 (2H, m, CH₂-O), 3.29 (1H, dd, *J* = 13.4 y 3.2 Hz, Ph-CH_a), 3.01 (2H, m, CH₂), 2.79 (1H, dd, *J* = 13.3 y 9.5 Hz, Ph-CH_b), 2.43 (2H, m, CH₂), 2.09 (2H, m, CH₂-CH₃), 0.99 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₃). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 63 MHz, δ): 172.7 (CO), 153.4 (CO), 135.2 (C), 133.1 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 66.1 (CH₂), 55.0 (CH), 37.8 (CH₂), 35.5 (CH₂), 21.9 (CH₂), 20.4 (CH₂), 14.2 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3527, 3383, 3085, 3029, 3007, 2962, 2903, 2871, 1979, 1784, 1696, 1604, 1496, 1458, 1391, 1359, 1251, 1210, 1126, 1110, 1065. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 288 (MH⁺, 100), 206 (46), 178 (74). **EMAR**: calculado para C₁₇H₂₂NO₃ (MH⁺) 288.159969; encontrado 288.160325.

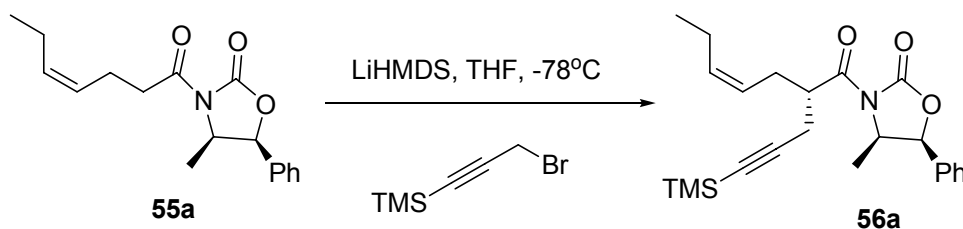






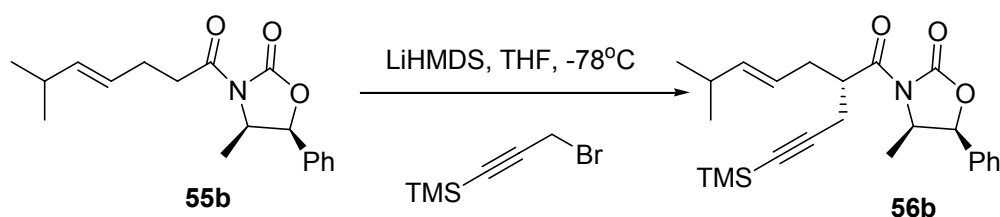
4.3.2. Preparación de las oxazolidinonas 56. Procedimiento general

a) Preparación de la oxazolidinona 56a



Se preparó una disolución de la oxazolidinona **55a** (1.14 g, 3.99 mmol) en THF (25 mL) y se enfrió a -78°C . Se añadió LiHMDS (1M, 4.3 mL, 4.3 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió una disolución de 3-bromo-trimetilsilil-1-propino (2.29 g, 11.97 mmol) en tolueno (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0°C . Transcurrido este tiempo, se vertió sobre NH_4Cl (30 mL), y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano), obteniéndose 1.03 mg de la oxazolidinona **56a** [65%, $R_f = 0.55$ (15% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 7.37 (5H, m, Ph), 5.64 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, CH-Ph), 5.47 (1H, m, CH=), 5.27 (1H, m, CH=), 4.78 (1H, m, CH-CH₃), 4.01 (1H, m, CO-CH), 2.47 (4H, m, CH₂-C \equiv , CH-CH₂-CH=), 2.04 (2H, m, CH₂-CH₃), 0.93 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH₃), 0.86 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH₃), 0.06 (9H, s, Me₃Si). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz, δ): 173.8 (CO), 152.5 (CO), 134.75 (CH), 133.3 (C), 128.6, 125.5 (CH), 124.3 (CH), 103.6 (alquino), 86.2 (alquino), 78.7 (CH), 54.8 (CH), 42.3 (CH), 28.7 (CH₂), 21.7 (CH₂), 20.4 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.1 (CH₃), -0.1 (CH₃). IR (KBr, cm^{-1}): 3520, 3400, 3061, 3006, 2960, 2874, 2177, 1765, 1708, 1456, 1346, 1250, 1225, 1198, 1148, 1125, 1032. EM-IQ⁺ (m/e, I): 398 (MH⁺, 3), 382 (10), 354 (14), 250 (70), 221 (17), 206 (38). EMAR: calculado para C₂₃H₃₂NO₃Si (MH⁺) 398.215148; encontrado 398.213957.

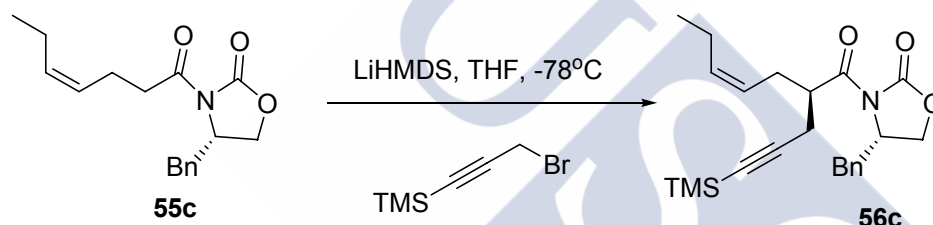
b) Preparación de la oxazolidinona 56b



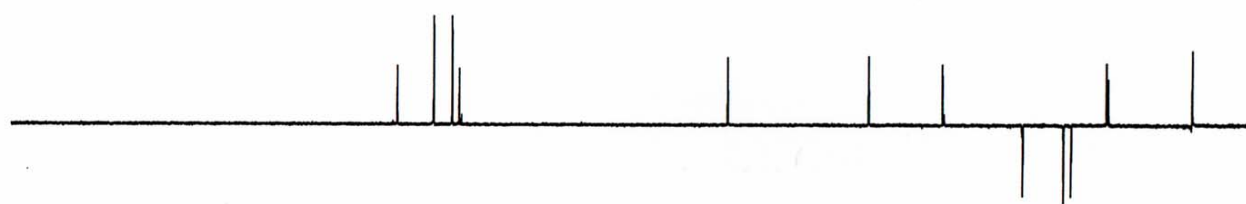
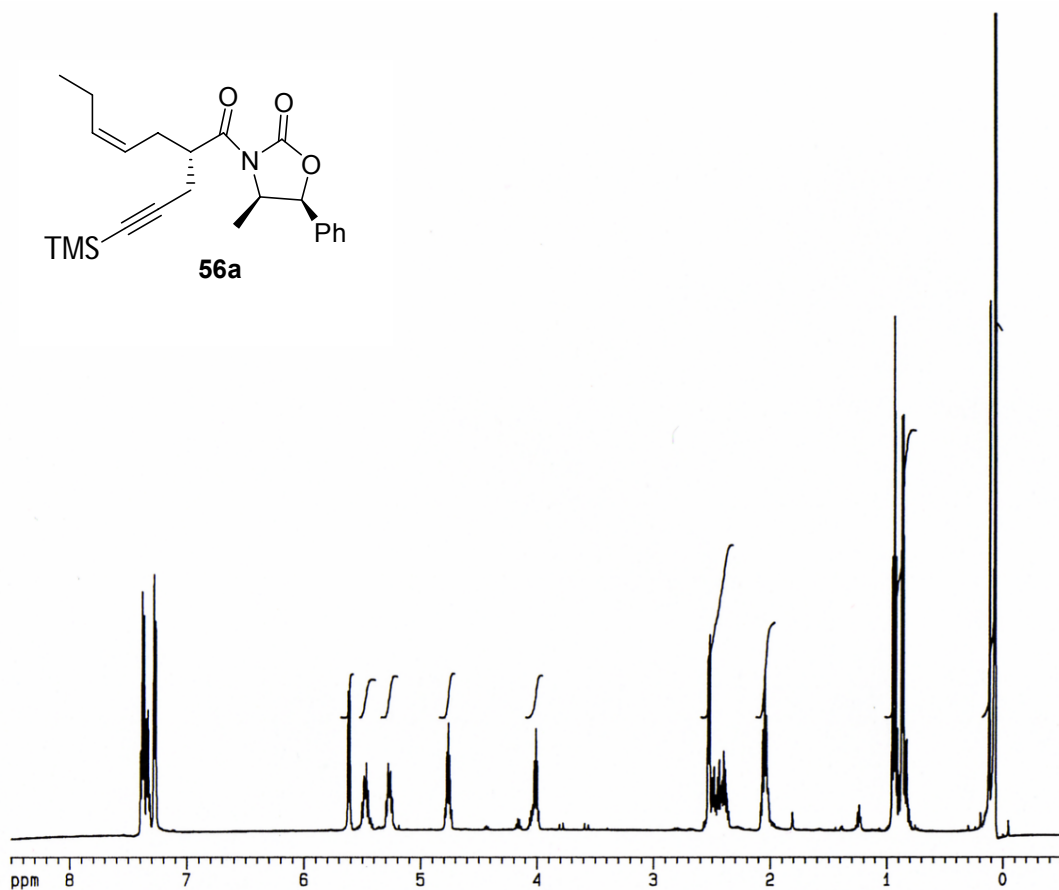
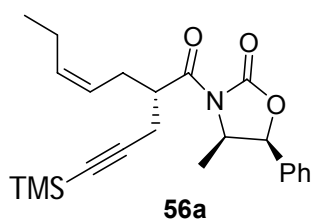
Rdto: 67%, [$R_f = 0.6$ (15% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. $^1\text{H-RMN}$

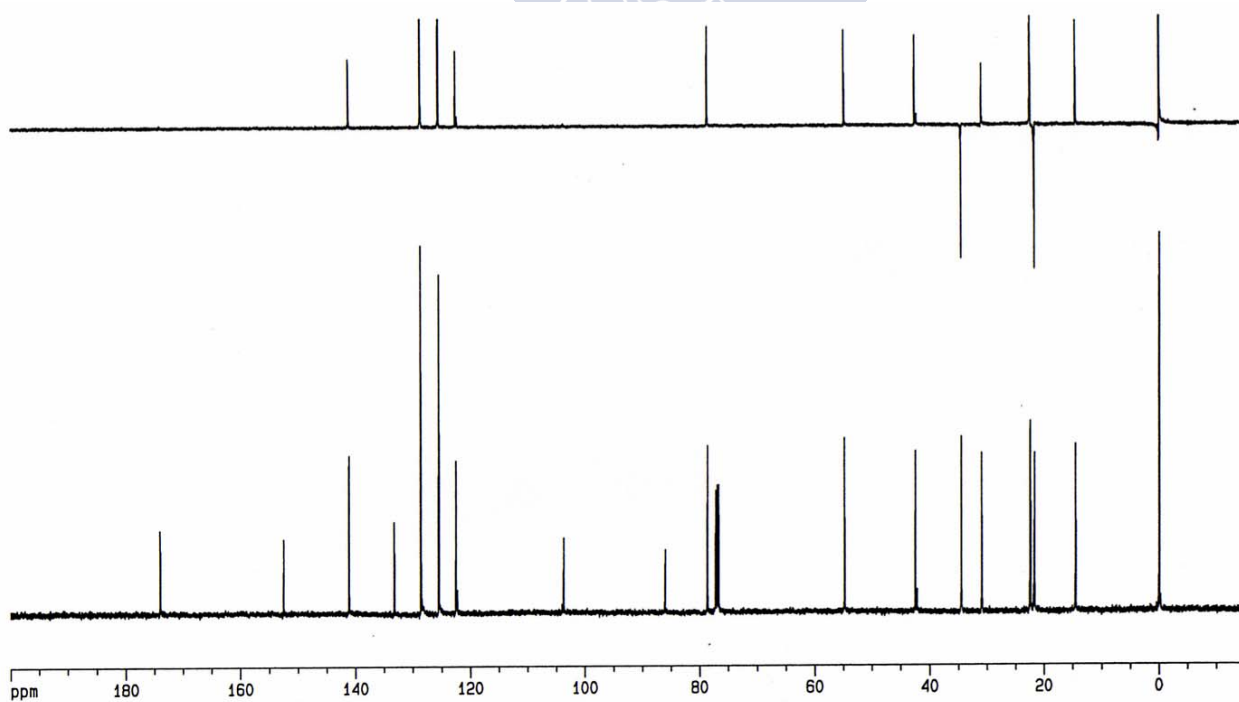
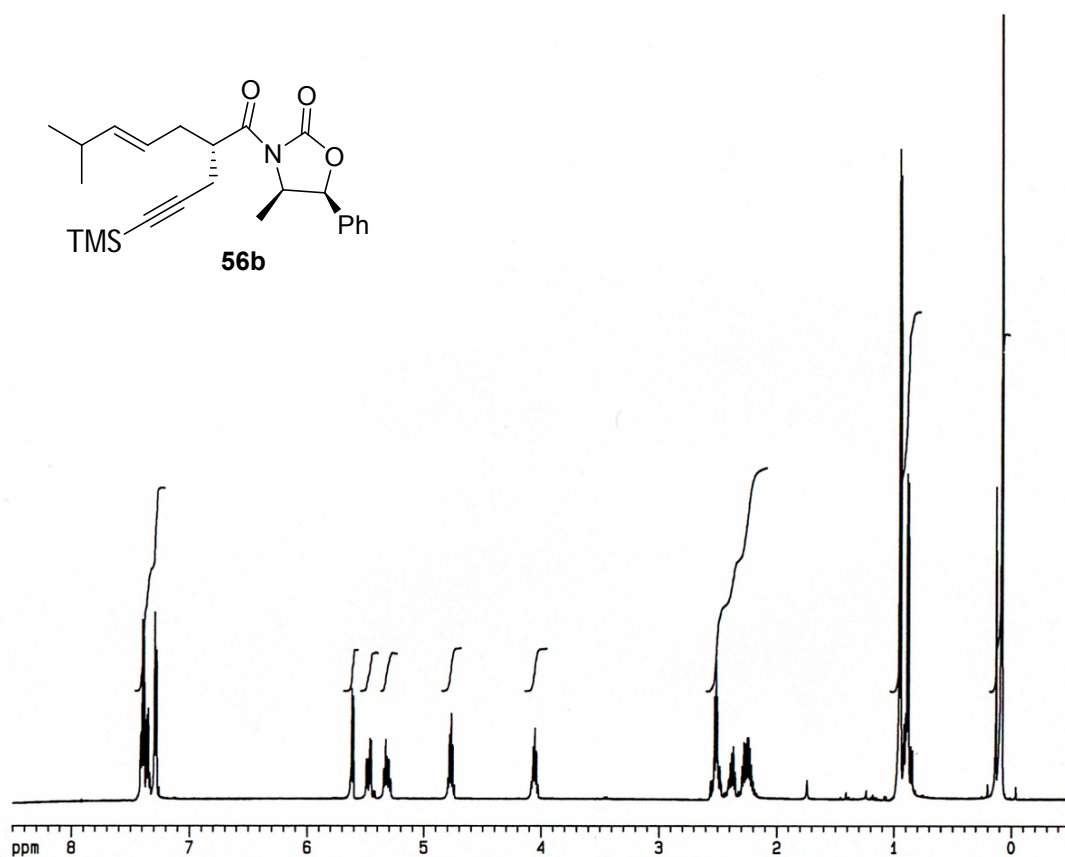
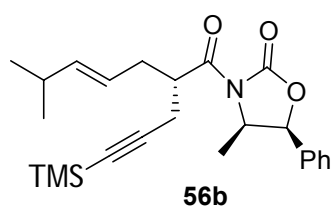
(CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.36 (5H, m, Ph), 5.61 (1H, d, J = 7.3 Hz, CH-Ph), 5.47 (1H, dd, J = 15.3, J = 6.6 Hz, CH=), 5.32 (1H, m, CH=), 4.77 (1H, m, CH-CH₃), 4.05 (1H, m, CO-CH), 2.52 (2H, m, CH₂-C \equiv), 2.38 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.25 (2H, m, CH₂-CH=), 0.95 (6H, d, J = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.89 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH₃), 0.08 (9H, s, Me₃Si). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 125 MHz, δ): 174.1 (CO), 152.6 (CO), 141.2 (CH), 133.3 (C), 128.7, 125.6 (CH), 122.6 (CH), 103.9 (alquino), 86.1 (alquino), 78.8 (CH), 54.9 (CH), 42.5 (CH), 34.6 (CH₂), 31.0 (CH), 22.5 (CH₃), 21.7 (CH₂), 14.6 (CH₃), 0.01 (CH₃). **IR** (CHCl₃, cm⁻¹): 3673, 3549, 3032, 3009, 2961, 2871, 2457, 2363, 2175, 1779, 1699, 1456, 1385, 1344, 1250, 1195, 1145, 1121. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 412 (MH⁺, 10), 397 (12), 250 (100). **EMAR**: calculado para C₂₄H₃₄NO₃Si (MH⁺) 412.230798; encontrado 412.232037.

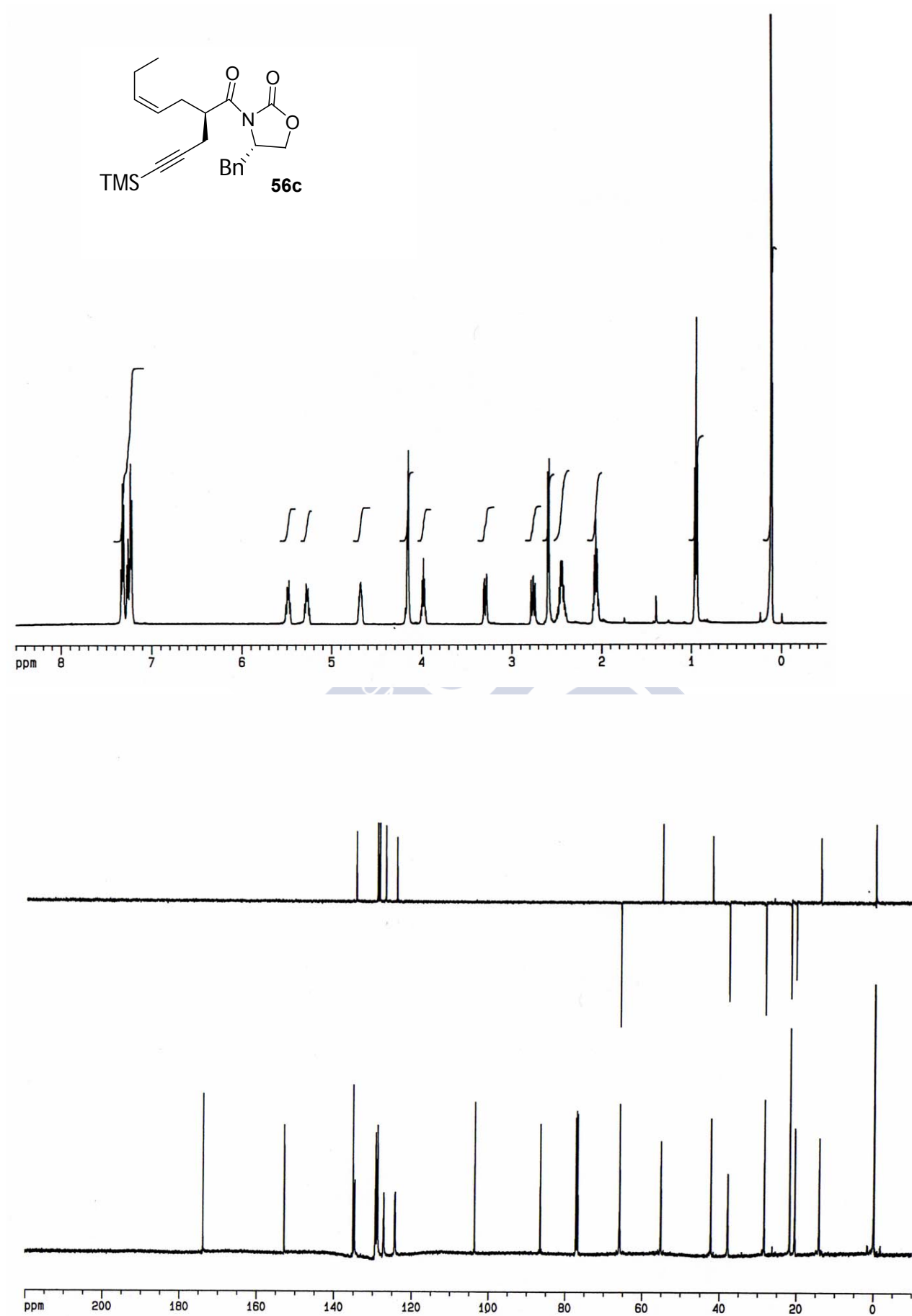
c) Preparación de la oxazolidinona 56c



Rdto: 77%, [R_f = 0.4 (15% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.28 (5H, m, Ph), 5.49 (1H, m, CH=), 5.28 (1H, m, CH=), 4.68 (1H, td, J = 6.2 y 3.5 Hz, CH-N), 4.16 (2H, m, CH₂-O), 3.98 (1H, m, CO-CH), 3.30 (1H, dd, J = 13.4 y 2.9 Hz, Ph-CH_a), 2.76 (1H, dd, J = 13.4 y 9.5 Hz, Ph-CH_b), 2.59 (2H, d, J = 6.5 Hz, CH₂-C \equiv), 2.44 (2H, m, CH-CH₂-CH=), 2.07 (2H, m, CH₃-CH₂), 0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz, CH₃), 0.12 (9H, s, Me₃Si). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 125 MHz, δ): 173.9 (CO), 152.9 (CO), 135.2 (C), 134.8 (CH), 134.7 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 127.2 (CH), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 103.6 (alquino), 86.5 (alquino), 65.9 (CH₂), 55.2 (CH), 42.3 (CH), 37.9 (CH₂), 28.4 (CH₂), 21.8 (CH₂), 20.5 (CH₂), 14.1 (CH₃), -0.1 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3010, 2962, 2925, 2868, 2358, 2176, 1782, 1699, 1456, 1387, 1350, 1288, 1250, 1208, 1105, 1053, 1011. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 398 (M⁺, 28), 206 (49), 222 (9), 178 (68). **EMAR**: calculado para C₂₃H₃₂NO₃Si (M⁺) 398.215148; encontrado 398.216447.

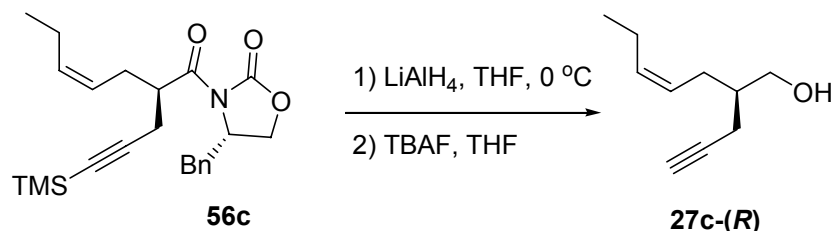






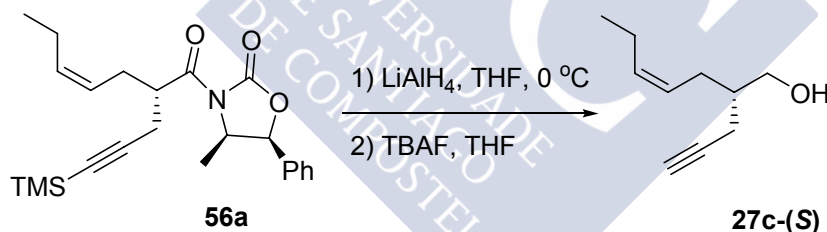
4.3.3. Reducción de las oxazolidinonas **56**. Método general

a) Reducción de la oxazolidinona **56c**. Obtención del alcohol **27c-(R)**



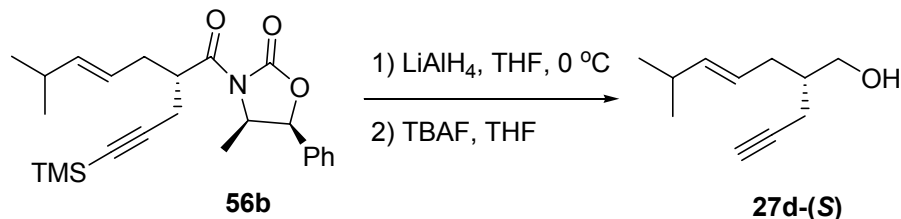
Se preparó una disolución de la oxazolidinona **56c** (1.13 g, 8.43 mmol) en Et₂O (60 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió LiAlH₄ (0.32 g, 8.43 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a esa temperatura. A continuación se adicionó H₂SO₄ (5%, 20 mL), y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El crudo de la reacción, así obtenido, se disolvió en THF (20 mL), y se añadió TBAF (1M, 7.7 mL, 7.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min, se vertió sobre agua, y se extrajo con Et₂O (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó, filtró y concentró y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7% AcOEt/hexano), obteniéndose 324 mg del alcohol **27c-(R)** [75%, R_f = 0.4 (25% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. *El espectro y las características espectroscópicas del alcohol **27c-(R)** son idénticas a las del alcohol **27c** (mezcla racémica).*

b) Reducción de la oxazolidinona **56a**. Obtención del alcohol **27c-(S)**



Rdto: 80%, [R_f = 0.4 (25% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. *El espectro y las características espectroscópicas del alcohol **27c-(S)** son idénticas a las del alcohol **27c** (mezcla racémica).*

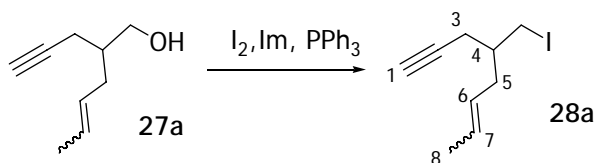
c) Reducción de la oxazolidinona **56b**. Obtención del alcohol **27d-(S)**



Rdto: 90%, [R_f = 0.3 (15% AcOEt/hexano), aceite amarillento]. *El espectro y las características espectroscópicas del alcohol **27d-(S)** son idénticas a las del alcohol **27d** (mezcla racémica).*

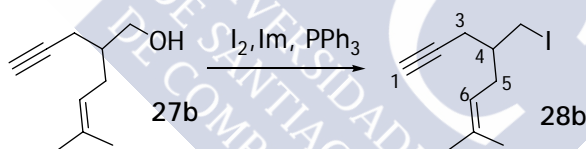
4.4. PREPARACIÓN DE LOS YODUROS 28. PROCEDIMIENTO GENERAL

a) Preparación del yoduro 28a



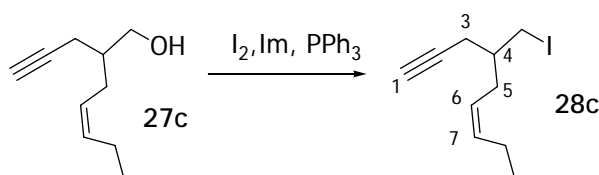
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvió el alcohol **27a** (1.25 g, 9.06 mmol) en THF seco (45 mL) y se enfrió a 0 °C. Sobre esta disolución se añadió sucesivamente Ph_3P (2.85 g, 10.87 mmol), imidazol (1.85 g, 27.17 mmol) y I_2 (2.53 g, 9.96 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. A continuación se vertió sobre agua (30 mL) y se extrajo con Et_2O (2 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron a gravedad y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano 100%) para dar 1.915 g del yoduro **28a** [85%, R_f = 0.8 (10% AcOEt/hexano), aceite incoloro]. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 5.56, 5.31 (2H, m, H-6, H-7), 3.33 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-I}$), 2.23 (4H, m, H-3 y H-5), 1.99 (1H, t, J = 2.6 Hz, H-C \equiv), 1.65 (3H, m, H-8), 1.55 (1H, m, H-4). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz, δ): 128.3 (CH *trans*), 127.3 (CH *trans*), 126.9 (CH *cis*), 126.6 (CH *cis*), 81.4 (alquino), 70.1 (alquino), 38.9 (CH), 36.6 (CH_2), 23.4 (CH_2), 18.0 (CH_3), 13.2 (CH_2).

b) Preparación del yoduro 28b



Rdto.: 98%, R_f =0.8 (10% AcOEt/hexano), aceite incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 5.00 (1H, t, J = 6.8 Hz, H-6), 3.29 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-I}$), 2.23 (2H, m, H-3), 2.05 (2H, dd, J = 12.3 y 6.8 Hz, H-5), 1.95 (1H, t, J = 2.6 Hz, H-C \equiv), 1.65 (3H, s, CH_3), 1.59 (3H, s, CH_3), 1.51 (1H, m, H-4). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz, δ): 134.4 (C), 120.8 (CH), 81.5 (C \equiv), 70.05 (C \equiv), 39.6 (CH), 32.15 (CH_2), 25.8 (CH_3), 23.5 (CH_2), 18.1 (CH_3), 13.2 (CH_2). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 263 (MH^+ , 0.2), 136 (MH^+-I , 2). **EMAR**: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{I}$ (MH^+): 263.029678; encontrado: 263.030988.

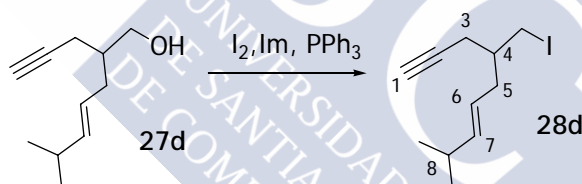
c) Preparación del yoduro 28c



Rdto.: 85%, $R_f=0.8$ (10% AcOEt/hexano), aceite incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 5.49, 5.23 (2H, m, H-6, H-7), 3.34 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-I}$), 2.35 (2H, m, H-8), 2.27 (2H, dd, $J = 6.7$ y 2.6 Hz, H-3), 2.17 (2H, m, H-5), 2.00 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, H-1), 1.55 (1H, m, H-4), 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, H-9). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz, δ): 134.7 (CH), 125.0 (CH), 81.4 (alquino), 70.2 (alquino), 39.3 (CH), 31.3 (CH_2), 23.5 (CH_2), 20.8 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.0 (CH_2). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3302, 3006, 2962, 2929, 2871, 2850, 2360, 2118, 1457, 1426, 1230, 1178, 1069. **EM-IQ⁺** (m/e , I): 263 (MH^+ , 0.1), 136 ($\text{MH}^+\text{-I}$, 11), 121 (15), 107 (55). **EMAR**: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ ($\text{MH}^+\text{-I}$): 136.125201; encontrado: 136.124674.

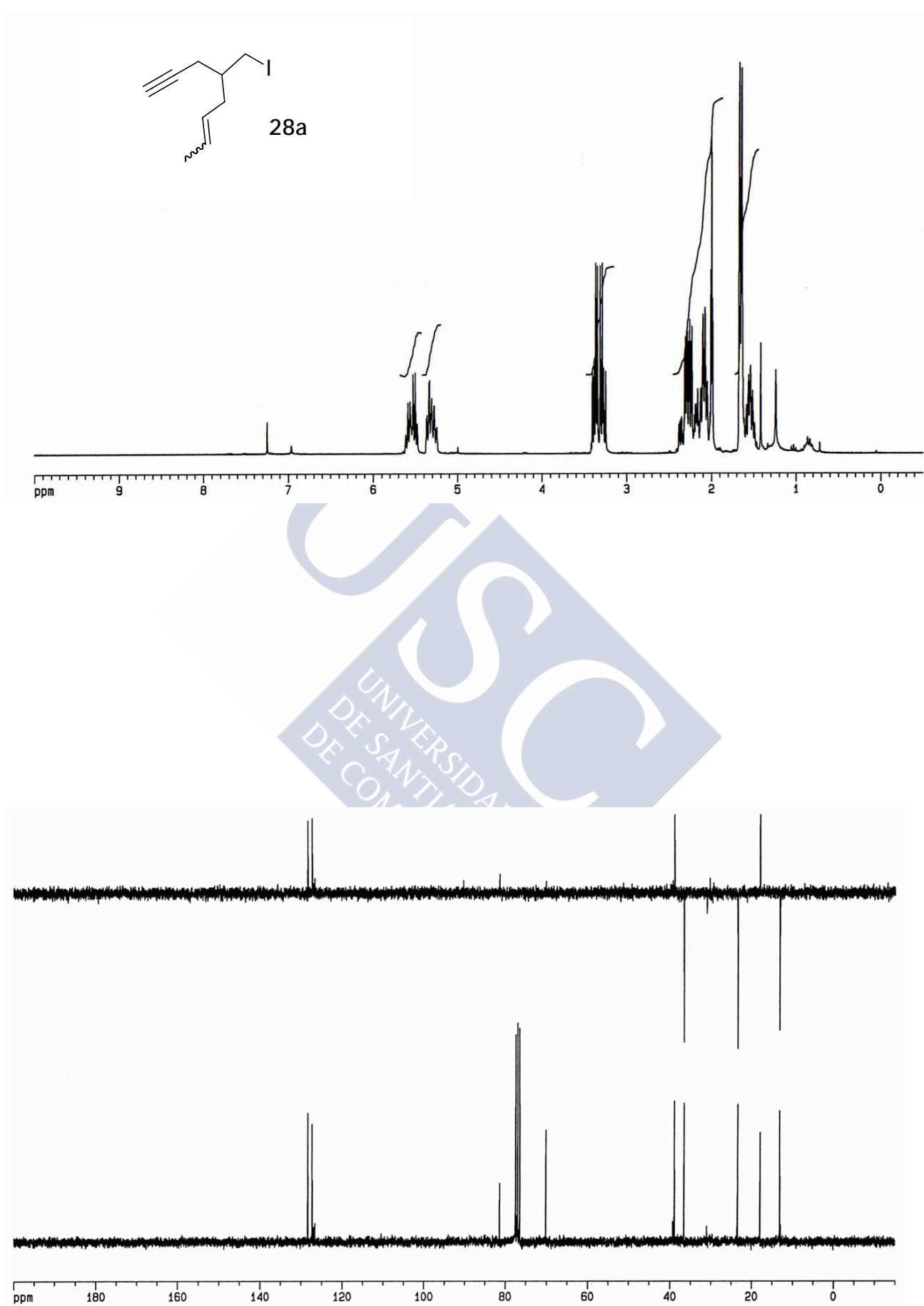
Nota: Los yoduros quirales 28c-(R) y 28c-(S) se prepararon siguiendo la misma metodología, a partir de los alcoholes quirales 27c-(R) y 27c-(S), con rendimientos del 85 y 75%, respectivamente y espectro y características espectroscópicas idénticas a las del yoduro 28c (mezcla racémica).

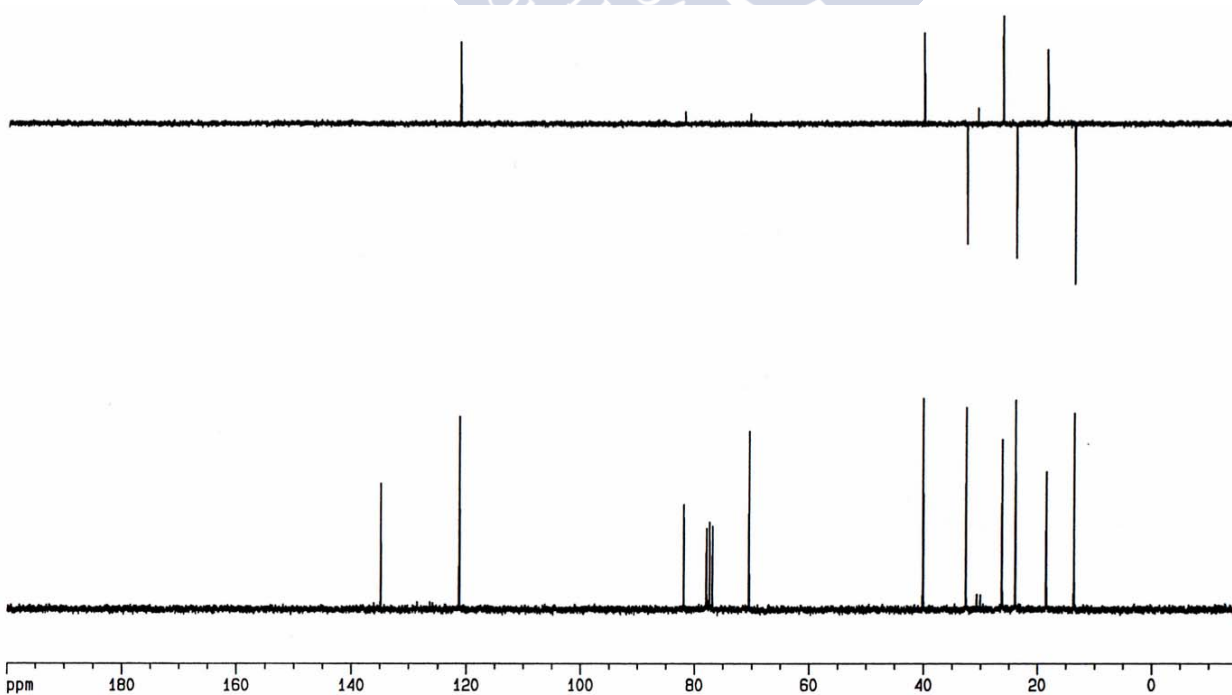
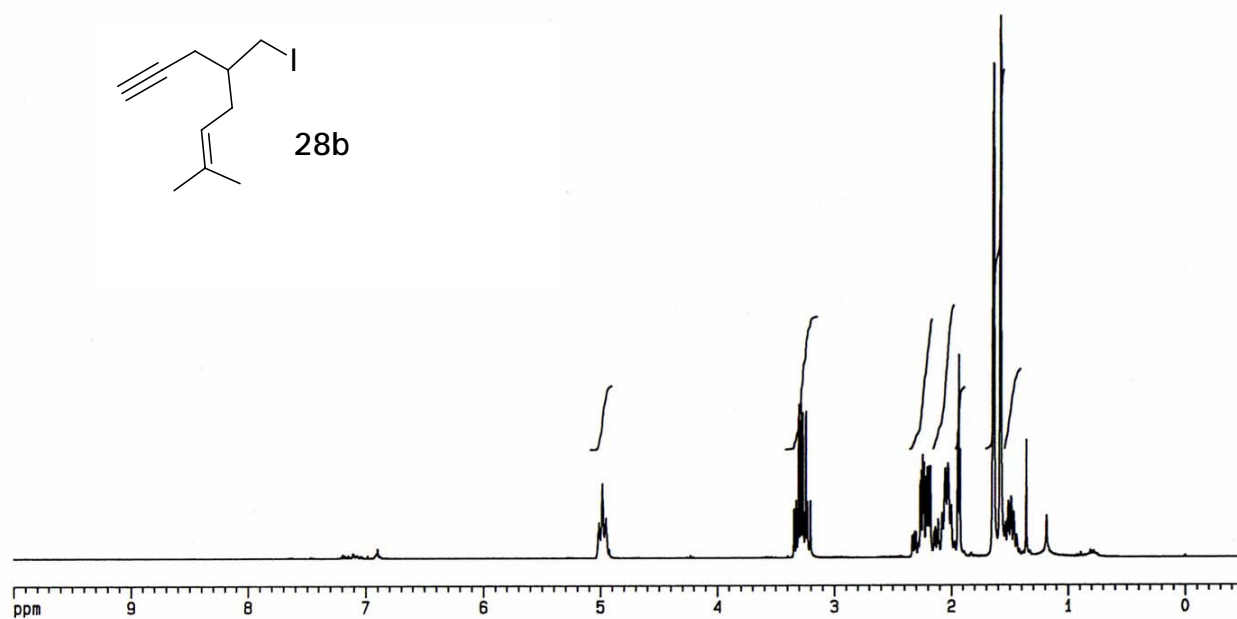
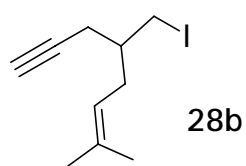
d) Preparación del yoduro 28d

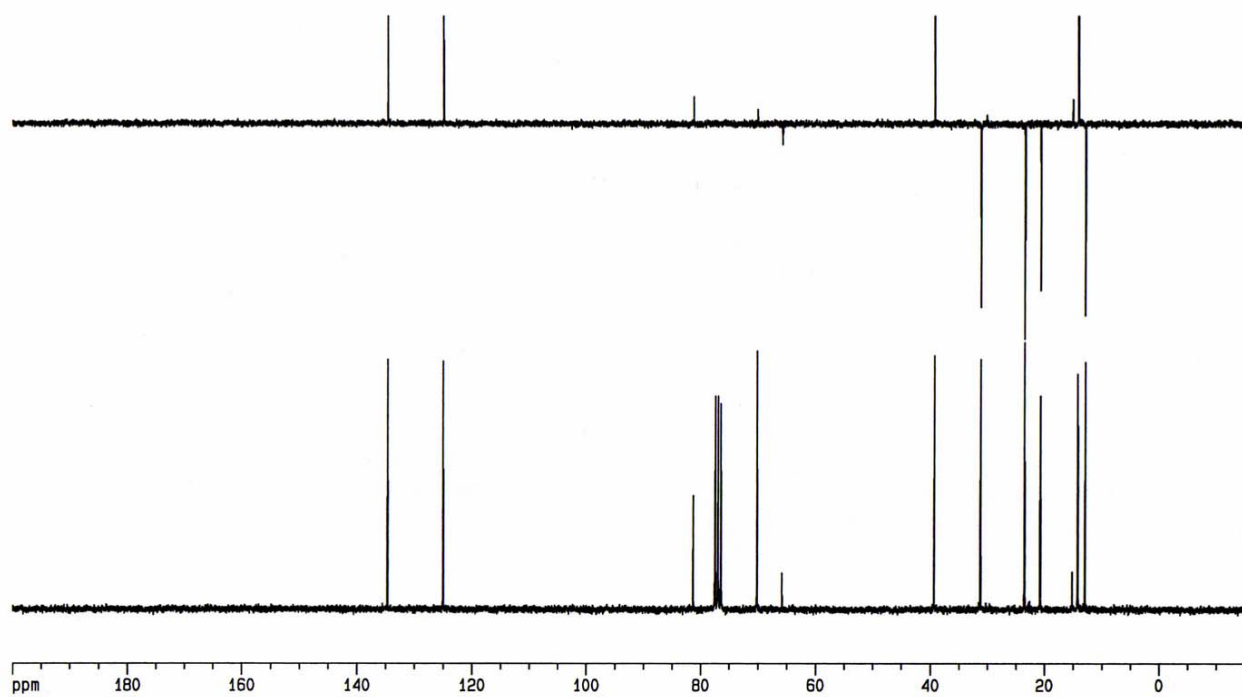
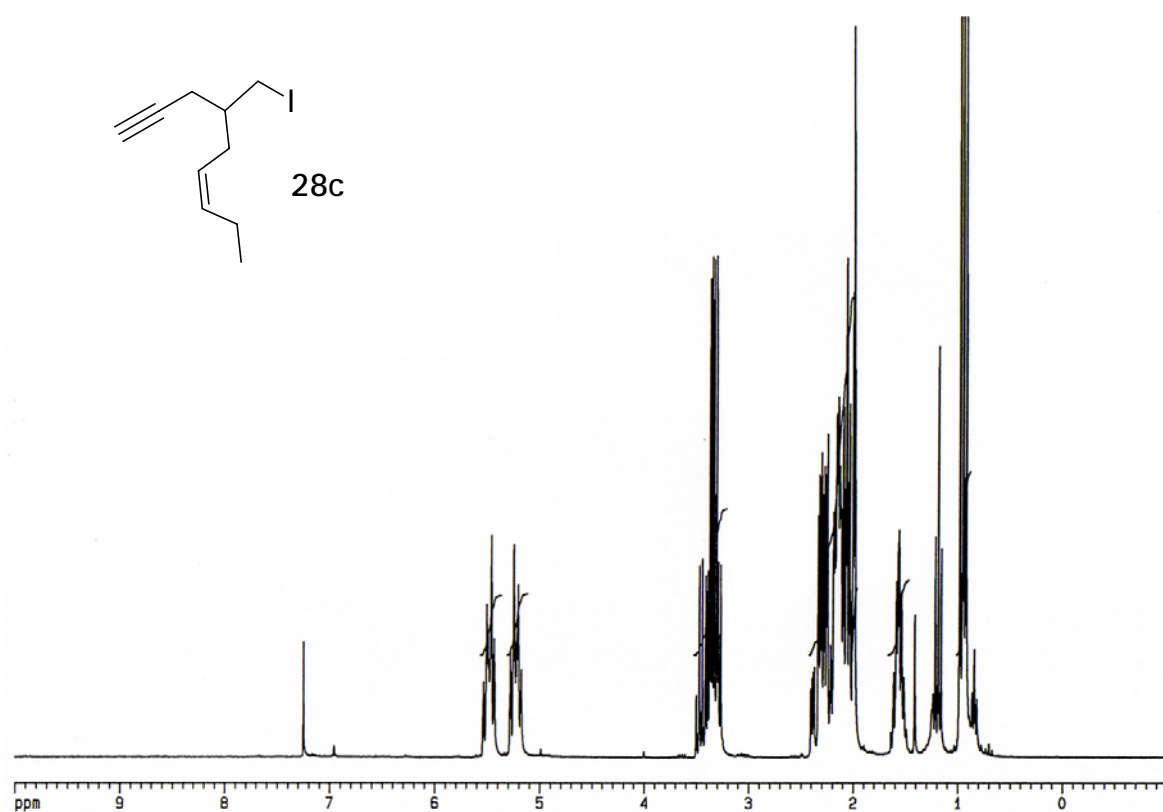


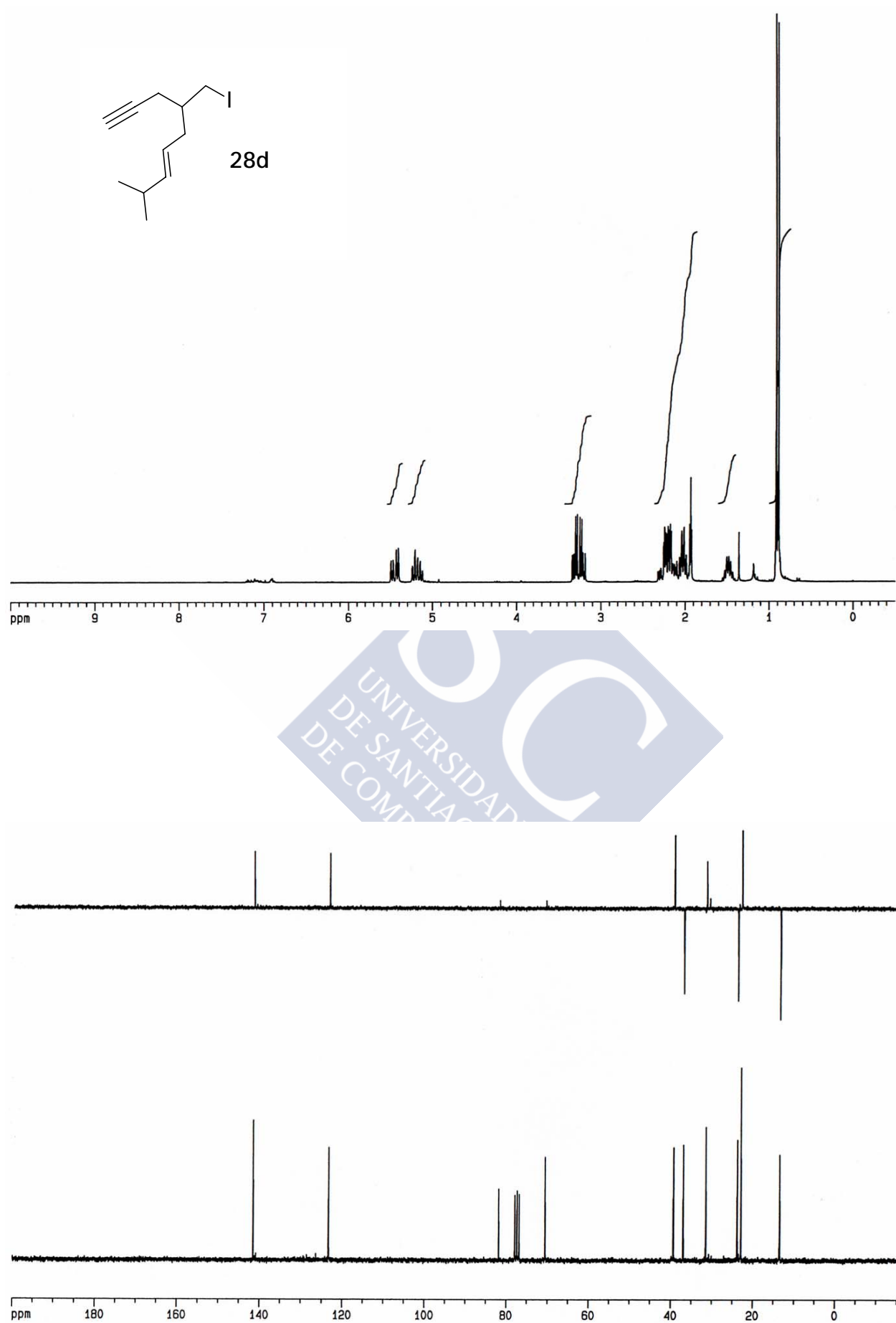
Rdto.: 85%, $R_f=0.9$ (10% AcOEt/hexano), aceite incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 5.55 (1H, dd, $J = 15.3$ y 6.6 Hz, H-7), 5.26 (1H, m, H-6), 3.36 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-I}$), 2.00 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, H-C \equiv), 1.50 (1H, m, H-4), 0.89 (6H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz, δ): 141.1 (CH), 122.8 (CH), 81.4 (alquino), 70.1 (alquino), 38.9 (CH), 36.5 (CH_2), 31.0 (CH), 23.3 (CH_2), 22.5 (2 CH_3), 13.1 (CH_2). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3305, 2958, 2925, 2869, 2114, 1465, 1426, 1228, 1180. **EM-IQ⁺** (m/e , I): 277 (MH^+ , 1.62), 150 ($\text{MH}^+\text{-I}$, 2).

Nota: El yoduro quiral 28d-(S) se preparó siguiendo la misma metodología, a partir del alcohol quiral 28d-(S), con un rendimiento del 75% y espectro y características espectroscópicas idénticas al yoduro 28d (mezcla racémica).



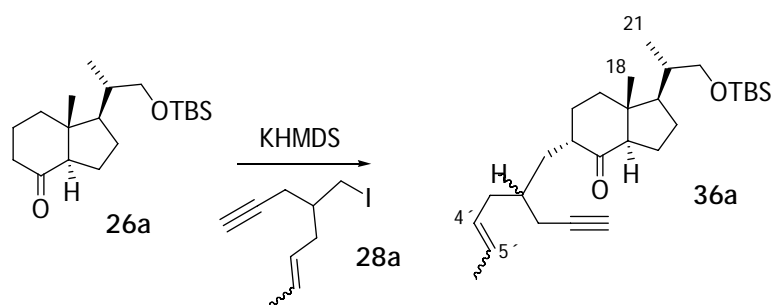






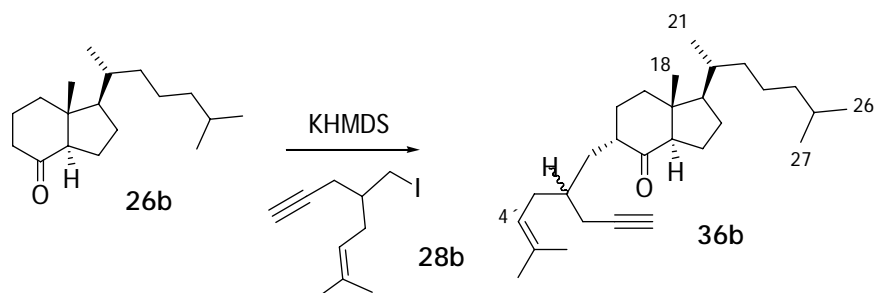
4.5. PREPARACIÓN DE LAS CETONAS 36. PROCEDIMIENTO GENERAL

a) Preparación de la cetona 36a



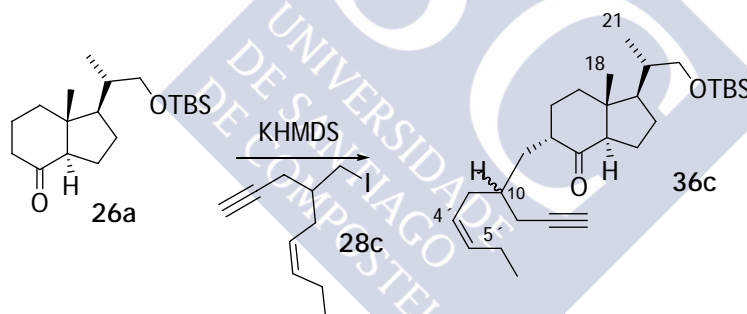
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, flameado y bajo argón, se preparó una disolución de KHMDS en tolueno (0.5 M, 9.26 mL, 4.63 mmol) y en DMF seca (4 mL) y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sobre esta disolución se adicionó lentamente la cetona **26a** (0.5 g, 1.54 mmol) disuelta en DMF seca (4 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 30 min y a continuación se añadió el yoduro **28a** (1.15 g, 4.64 mmol). La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h y se detuvo por adición de una disolución saturada de NH_4Cl (4 mL). La extracción con Et_2O (2 x 4 mL), seguida del lavado de las fases orgánicas combinadas con H_2O , secado, filtrado y concentrado dio lugar a un residuo que se purificó por cromatografía en columna (2% AcOEt /hexano) proporcionando 540 mg de **36a** [79%, $R_f=0.5$ (10% AcOEt /hexano), aceite amarillento]. **^1H -RMN** (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 5.46, 5.30 (2H, m, H-4', H-5'), 3.56 (1H, dd, $J = 9.5$ y 2.6 Hz, $-\text{CH}_a\text{-OTBS}$), 3.33 (1H, dd, $J = 9.5$ y 5.9 Hz, $-\text{CH}_b\text{-OTBS}$), 1.94 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, H-C \equiv), 1.02 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-21), 0.90 (9H, s, ^tBu), 0.65 (3H, s, Me-18), 0.04 (6H, s, Me_2Si). **^{13}C -RMN** (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 214.8 (CO), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 82.2 (alquino), 69.7 (alquino), 67.6 (CH_2), 57.7 (CH), 53.3 (CH), 50.3 (C), 47.3 (CH), 38.7 (CH), 36.5 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.4 (CH_2), 35.0 (CH), 29.3 (CH_2), 27.1 (CH_2), 26.0 (CH_3), 21.4 (CH_2), 19.2 (CH_2), 18.5 (C), 18.0 (CH_3), 17.1 (CH_3), 12.9 (CH_3), -5.2 (CH_3), -5.3 (CH_3). **IR** (CHCl_3 , cm^{-1}): 3307, 3020, 2956, 2929, 2957, 1699, 1603, 1472, 1386, 1214, 1088, 1006. **EM-IQ $^+$** (m/e, I): 445 (MH^+ , 29), 314 ($\text{MH}^+\text{-OTBS}$, 15), 312 ($\text{MH}^+\text{-TBS-H}_2\text{O}$, 5), 296 ($\text{MH}^+\text{-OTBS-H}_2\text{O}$, 17), 294 ($\text{MH}^+\text{-TBS-H}_2\text{O-H}_2\text{O}$, 2). **EMAR**: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{Si}$ (MH^+) 445.350185, found 445.350356.

b) Preparación de la cetona 36b



Rdto.: 69%, $R_f=0.6$ (10% AcOEt/hexano), aceite amarillento. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 5.03 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-4'), 1.70 (6H, s, $\text{Me}_2\text{C=}$), 1.14 (3H, d, $J = 5.7$ Hz, Me-21), 0.87 (6H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-26, Me-27), 0.64 (3H, s, Me-18). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 215.1 (CO), 133.6 (C), 121.9 (CH), 82.3 (alquino), 69.5 (alquino), 57.8 (CH), 56.8 (CH), 50.2 (C), 47.2 (CH), 39.3 (CH_2), 36.0 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.5 (CH), 35.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.3 (CH_2), 27.9 (CH), 27.5 (CH_2), 25.8 (CH), 23.7 (CH_2), 22.7 (CH_3), 22.5 (CH_3), 21.3 (CH_2), 18.9 (CH_2), 18.6 (CH_3), 17.9 (CH_3), 12.6 (CH_3). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 399 (MH^+ , 94), 381 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 52). **EMAR**: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}$ (MH^+): 399.362692; encontrado: 399.361999.

c) Preparación de la cetona 36c



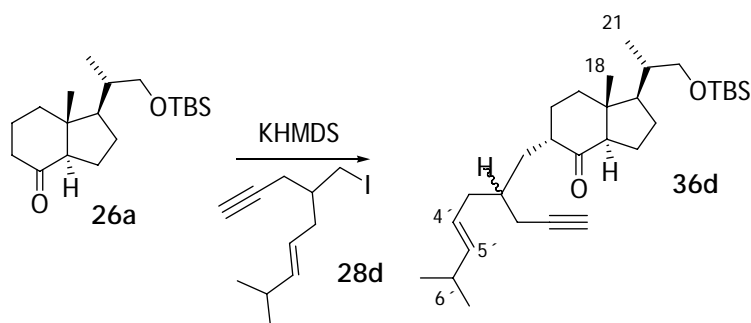
Rdto.: 35%, $R_f = 0.2$ (5% AcOEt/hexano), aceite amarillento. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 5.43, 5.19 (2H, H-4', H-5'), 3.54 (1H, dd, $J = 9.7$ y 2.3 Hz, $-\text{CH}_a\text{-OTBS}$), 3.29 (1H, dd, $J = 9.6$ y 6.2 Hz, $-\text{CH}_b\text{-OTBS}$), 0.87 (9H, s, ^tBu), 0.62 (3H, s, Me-18), 0.01 (6H, s, Me_2Si). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz, δ): 214.9 (CO), 133.9 (CH), 126.1 (CH), 82.0 (alquino), 69.7 (alquino), 67.5 (CH_2), 57.6 (CH), 53.2 (CH), 50.2 (C), 47.6 (CH), 38.6 (CH), 36.3 (CH_2), 35.3 (CH_2), 35.1 (CH), 31.05 (CH_2), 29.2 (CH_2), 27.0 (CH_2), 25.9 (3 CH_3), 21.3 (CH_2), 20.6 (CH_2), 19.0 (CH_2), 18.3 (C), 17.0 (CH_3), 14.2 (CH_3), 12.8 (CH_3), -5.4 (CH_3), -5.5 (CH_3). **IR** (CHCl_3 , cm^{-1}): 3307, 3012, 2958, 2930, 2858, 2117, 1701, 1463, 1386, 1254, 1089, 1006. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 459 (MH^+ , 23), 328 ($\text{MH}^+ - \text{OTBS}$, 2), 310 ($\text{MH}^+ - \text{OTBS} - \text{H}_2\text{O}$, 3). **EMAR**: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{O}_2\text{Si}$ (MH^+): 459.365835; encontrado: 459.366409.

Nota: Las cetonas quirales 36c_{10R} y 36c_{10S} se prepararon siguiendo la misma metodología, por alquilación con los yoduros quirales 28c-(S) y 28c-(R).

36c_{10R}: Rdto: 69%, $R_f = 0.5$ (5% EtOAc/hexanes), aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 500 MHz, δ): 5.43, 5.20 (2H, H-4', H-5'), 3.55 (1H, dd, $J = 9.6$ y 2.7 Hz, -CH_a-OTBS), 3.31 (1H, dd, $J = 9.6$ y 6.2 Hz, -CH_b-OTBS), 2.57 (1H, m, CH), 0.88 (9H, s, ^tBu), 0.63 (3H, s, Me-18), 0.01 (6H, s, Me₂Si). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 125 MHz, δ): 214.9 (CO), 133.9 (CH), 126.1 (CH), 82.0 (alquino), 69.7 (alquino), 67.6 (CH₂), 57.6 (CH), 53.3 (CH), 50.2 (C), 47.2 (CH), 38.6 (CH), 36.0 (CH₂), 35.4 (CH₂), 35.2 (CH), 31.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 27.0 (CH₂), 25.9 (CH₃), 21.4 (CH₂), 20.6 (CH₂), 19.0 (CH₂), 18.3 (C), 17.0 (CH₃), 14.3 (CH₃), 12.8 (CH₃), -5.4 (CH₃), -5.5 (CH₃). **IR** (CHCl₃, cm⁻¹): 3307, 3008, 2961, 2930, 2868, 2116, 1700, 1462, 1386, 1254, 1213, 1089, 1040, 1006. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 459 (MH⁺, 21), 328 (MH⁺-OTBS, 6), 310 (MH⁺-OTBS-H₂O, 8). **EMAR:** calculado para C₂₉H₅₁O₂Si (MH⁺): 459.365835, encontrado 459.364152.

36c_{10S}: Rdto: 77%, $R_f = 0.5$ (5% EtOAc/hexanes), aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 500 MHz, δ): 5.43, 5.20 (2H, H-4', H-5'), 3.55 (1H, dd, $J = 9.6$ y 2.7 Hz, -CH_a-OTBS), 3.31 (1H, dd, $J = 9.6$ y 6.2 Hz, -CH_b-OTBS), 2.57 (1H, m, CH), 0.88 (9H, s, ^tBu), 0.63 (3H, s, Me-18), 0.01 (6H, s, Me₂Si). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 125 MHz, δ): 214.8 (CO), 133.9 (CH), 126.1 (CH), 82.0 (alquino), 69.7 (alquino), 67.5 (CH₂), 57.6 (CH), 53.2 (CH), 50.2 (C), 47.2 (CH), 38.6 (CH), 36.0 (CH₂), 35.4 (CH₂), 35.2 (CH), 31.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 27.0 (CH₂), 25.9 (CH₃), 21.4 (CH₂), 20.6 (CH₂), 19.0 (CH₂), 17.8 (C), 17.0 (CH₃), 14.2 (CH₃), 12.8 (CH₃), -5.4 (CH₃), -5.5 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3311, 2957, 2929, 2857, 2362, 2116, 1708, 1462, 1385, 1359, 1251, 1217, 1091, 1040, 1006. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 459 (MH⁺, 38), 328 (MH⁺-OTBS, 10), 310 (MH⁺-OTBS-H₂O, 11). **EMAR:** calculado para C₂₉H₅₁O₂Si (MH⁺): 459.365835, encontrado 459.365043.

d) Preparación de la cetona 36d



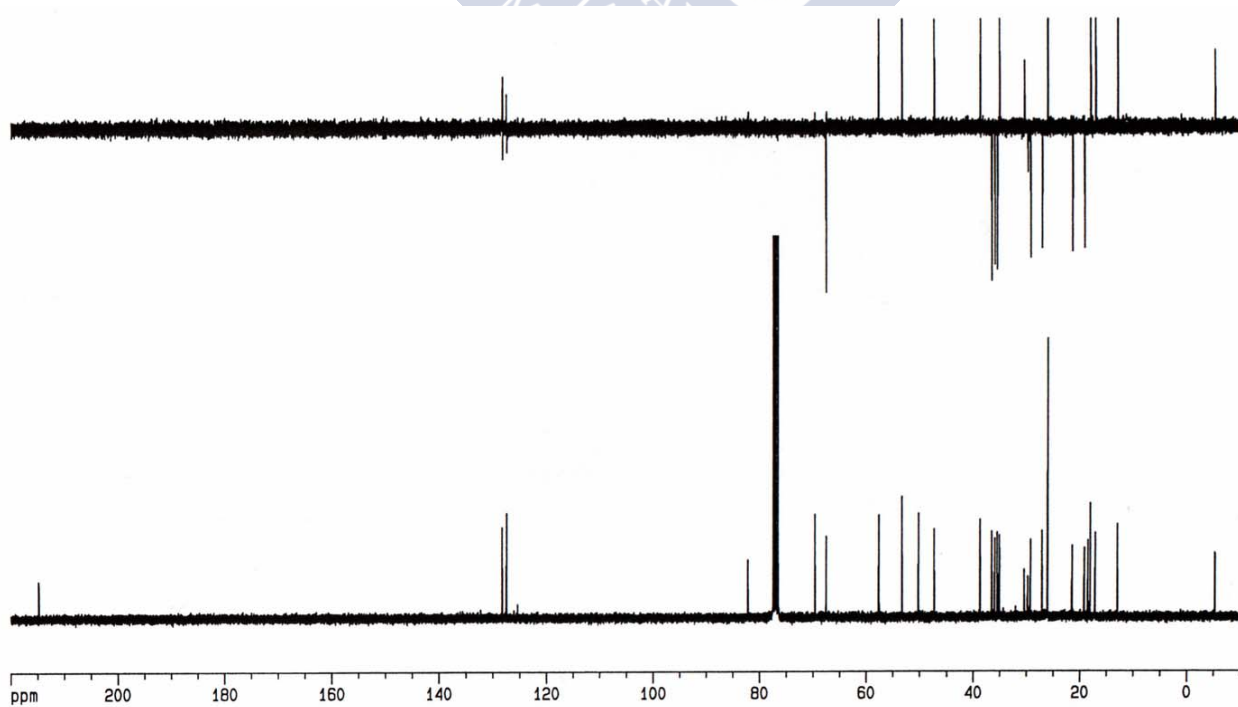
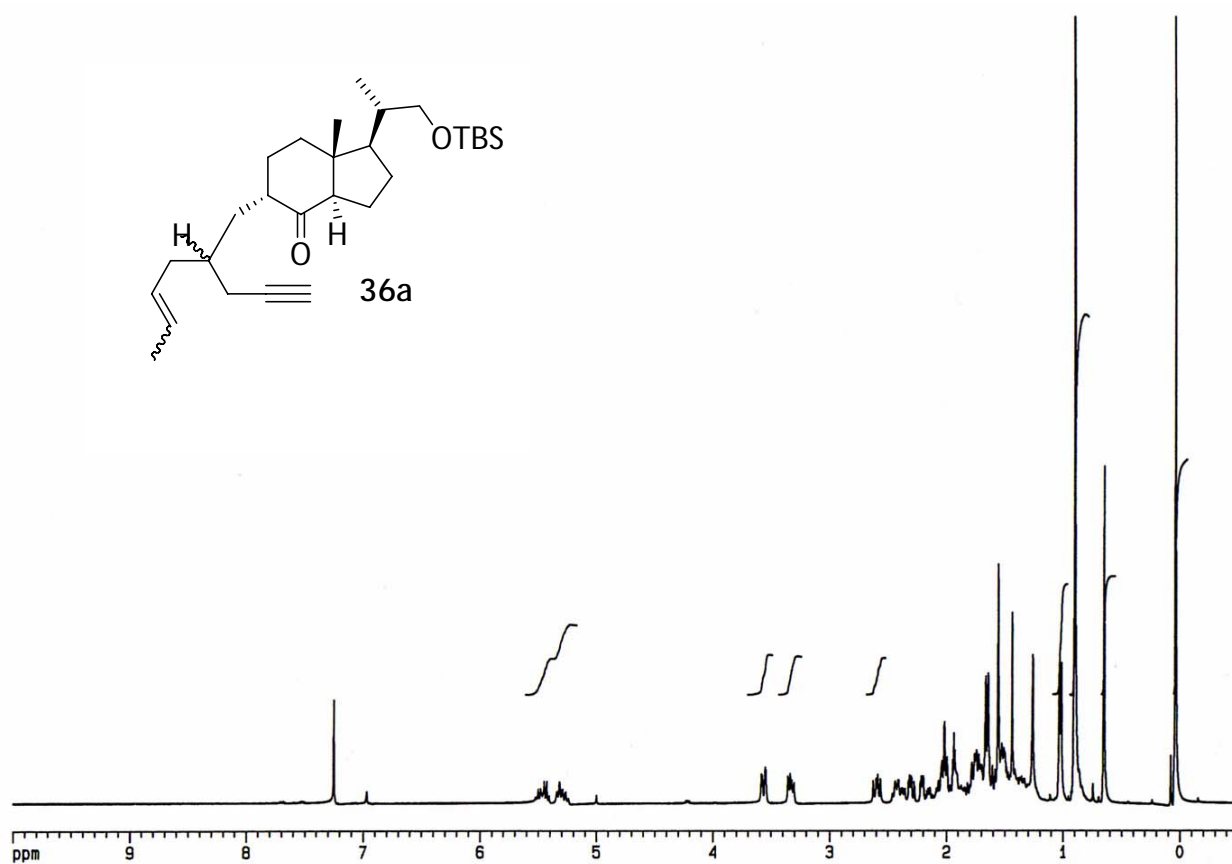
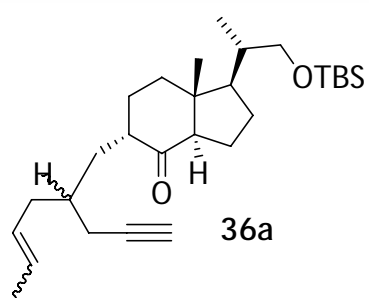
Rdto.: 37%, $R_f = 0.3$ (5% AcOEt/hexano), aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 250 MHz, δ): 5.41 (1H, dd, $J = 15.3$ y 6.4 Hz, H-5'), 5.22 (1H, m, H-4'), 3.51 (1H, m, -

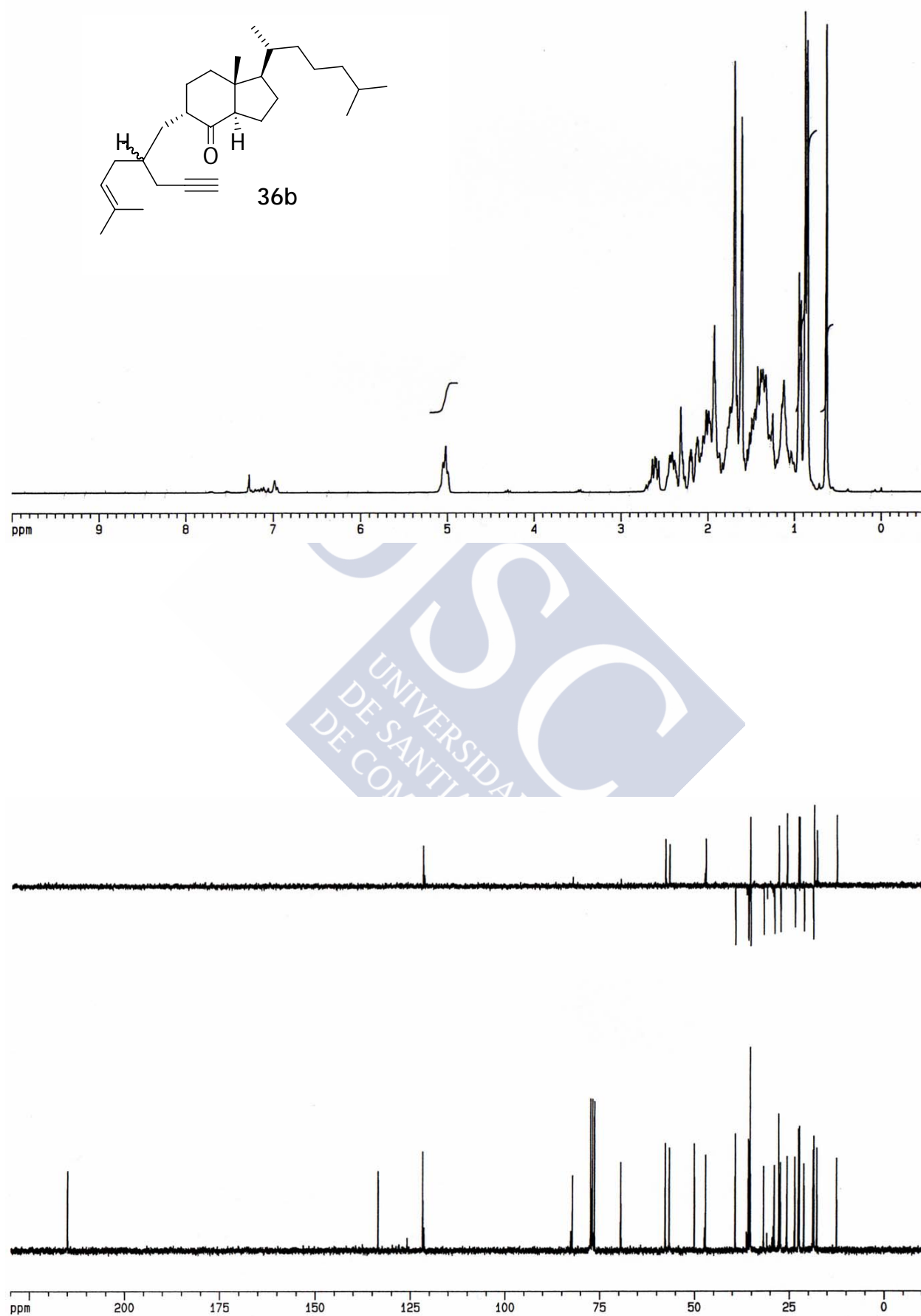
CH_a-OTBS), 3.31 (1H, m, -CH_b-OTBS), 2.57 (1H, m, H-6'), 0.87 (9H, s, ^tBu), 0.62 (3H, s, Me-18), 0.01 (6H, s, Me₂Si). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 63 MHz, δ): 214.6 (CO), 140.4 (CH), 124.1 (CH), 82.2 (alquino), 69.7 (alquino), 67.5 (CH₂), 57.6 (CH), 53.2 (CH), 50.3 (C), 47.2 (CH), 38.5 (CH), 36.4 (CH₂), 35.7 (CH₂), 35.4 (CH₂), 34.9 (CH), 31.1 (CH), 29.3 (CH₂), 27.0 (CH₂), 25.9 (CH₃), 22.6 (CH₃), 21.3 (CH₂), 19.0 (CH₂), 18.3 (C), 17.0 (CH₃), 12.8 (CH₃), -5.4 (CH₃). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 473 (MH⁺, 100). **EMAR**: calculado para C₃₀H₅₃O₂Si (MH⁺): 473.381485; encontrado: 473.383792.

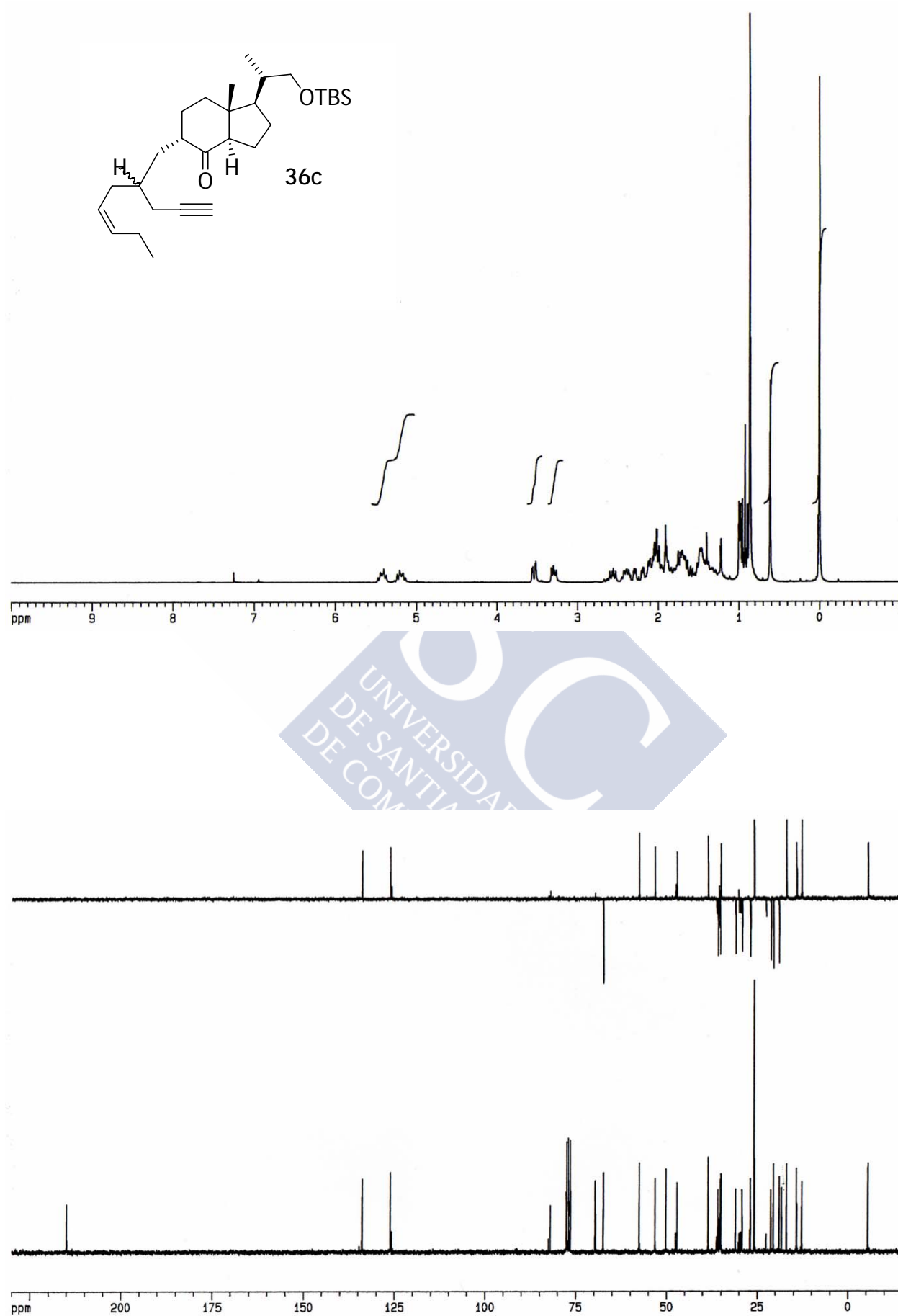
Nota₁: Con el fin de obtener la máxima cantidad de dienino **21d_{10R}** en la alilación (resolución cinética), la alquilación en este caso se llevó a cabo con 1.5 equivalentes de yoduro **28d**.

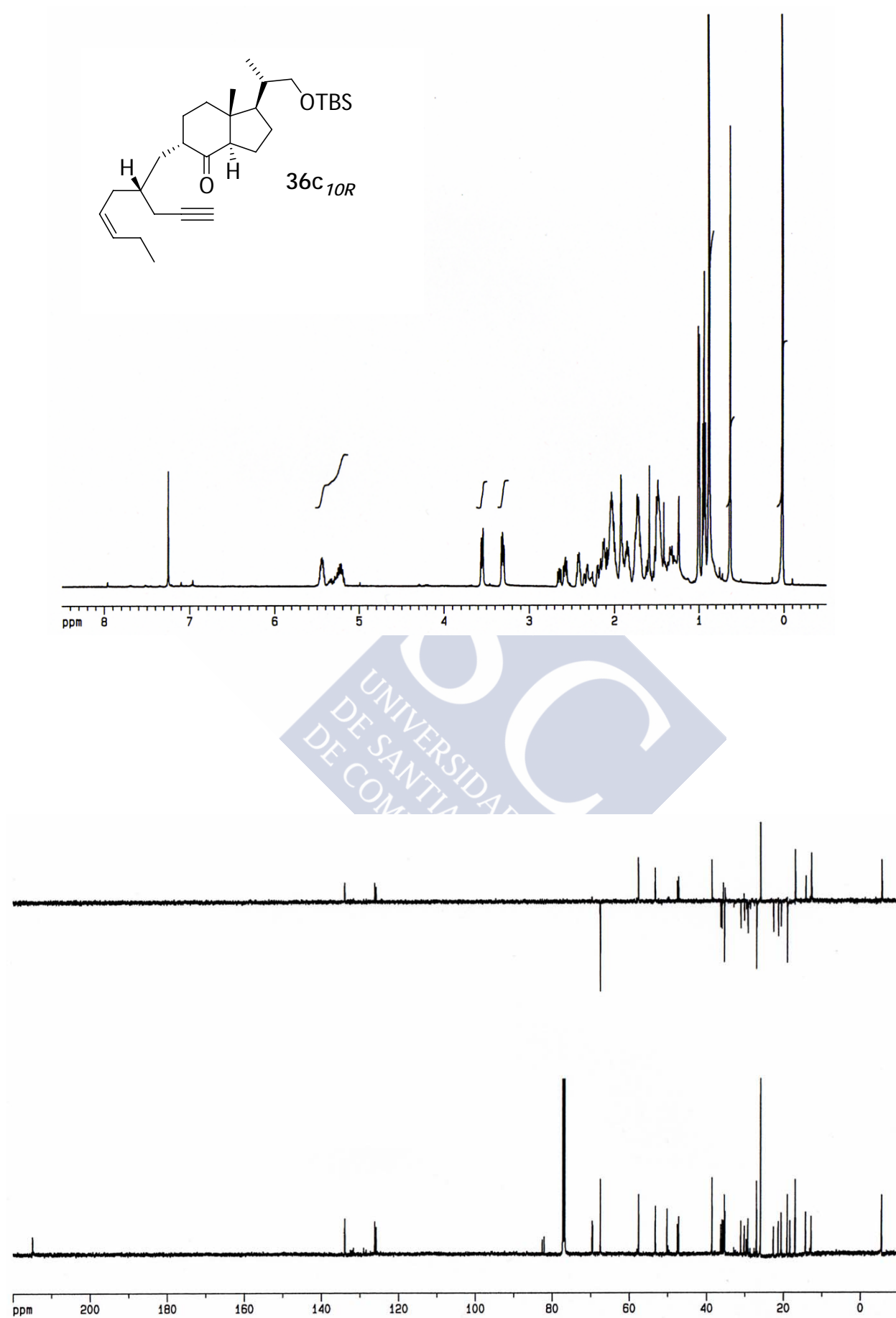
La cetona quiral **36d_{10R}** se preparó siguiendo la misma metodología, por alquilación con el yoduro quiral **28d-(S)**.

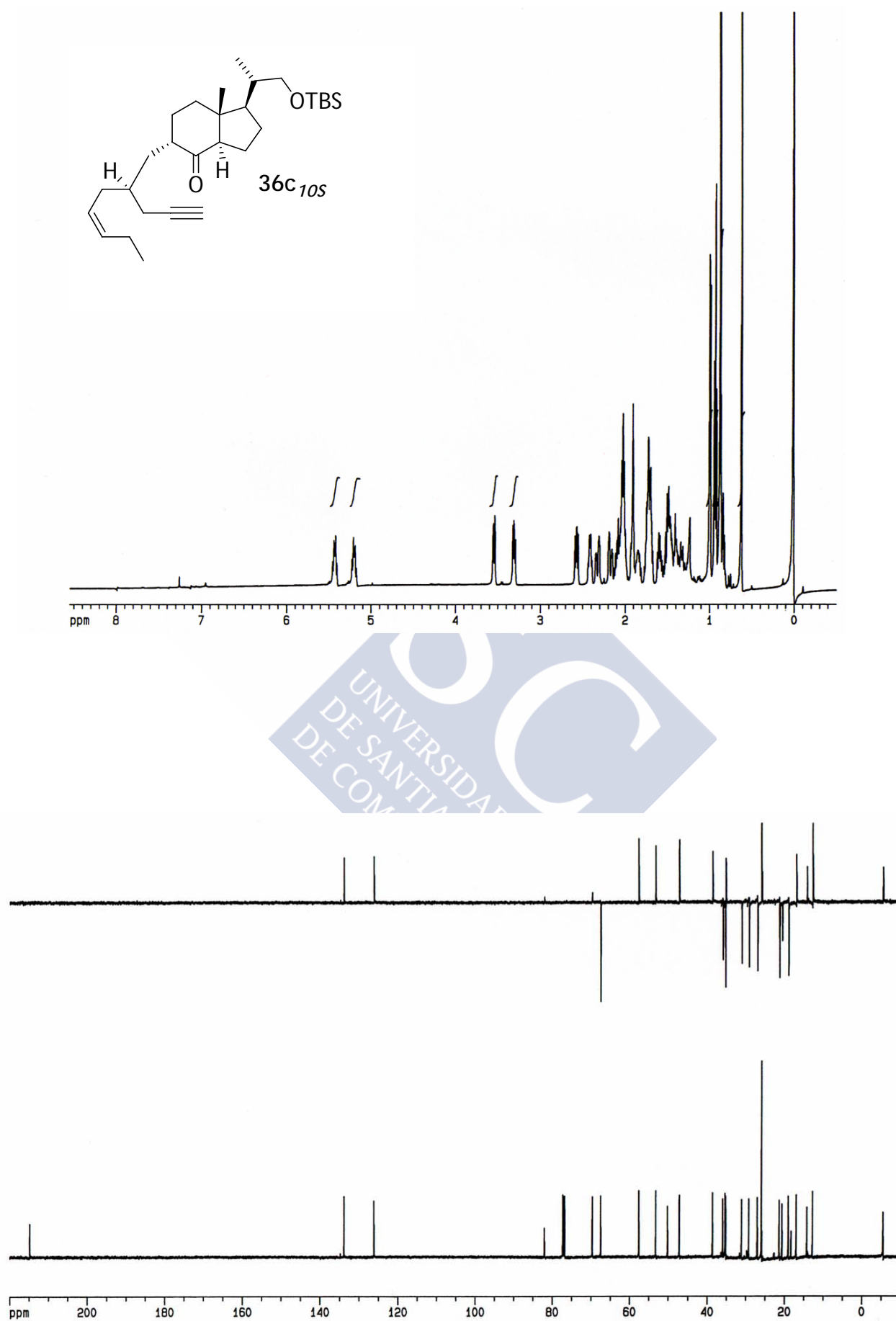
36d_{10R}: Rdto: 70%, R_f = 0.3 (5% EtOAc/hexanes), aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 250 MHz, δ): 5.41 (1H, m, H-5'), 5.27 (1H, m, H-4'), 3.54 (1H, m, -CH_a-OTBS), 3.31 (1H, dd, J = 9.7 y 6.1 Hz, -CH_b-OTBS), 0.87 (9H, s, ^tBu), 0.63 (3H, s, Me-18), 0.01 (6H, s, Me₂Si). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 63 MHz, δ): 214.8 (CO), 140.5 (CH), 124.0 (CH), 82.1 (alquino), 69.5 (alquino), 67.5 (CH₂), 57.6 (CH), 53.2 (CH), 50.2 (C), 47.4 (CH), 38.5 (CH), 36.3 (CH₂), 35.6 (CH₂), 35.4 (CH₂), 34.9 (CH), 31.0 (CH), 29.2 (CH₂), 27.0 (CH₂), 25.9 (CH₃ x 2), 22.6 (CH₃), 21.3 (CH₂), 19.0 (CH₂), 18.3 (C), 17.0 (CH₃), 12.8 (CH₃), -5.4 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3312, 2956, 2928, 2858, 2117, 1709, 1463, 1384, 1362, 1252, 1091, 1040, 1006. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 473 (MH⁺, 13), 342 (MH⁺-OTBS, 7), 341 (28), 323 (33). **EMAR**: calculado para C₃₀H₅₃O₂Si (MH⁺): 473.381485, encontrado 473.382693.

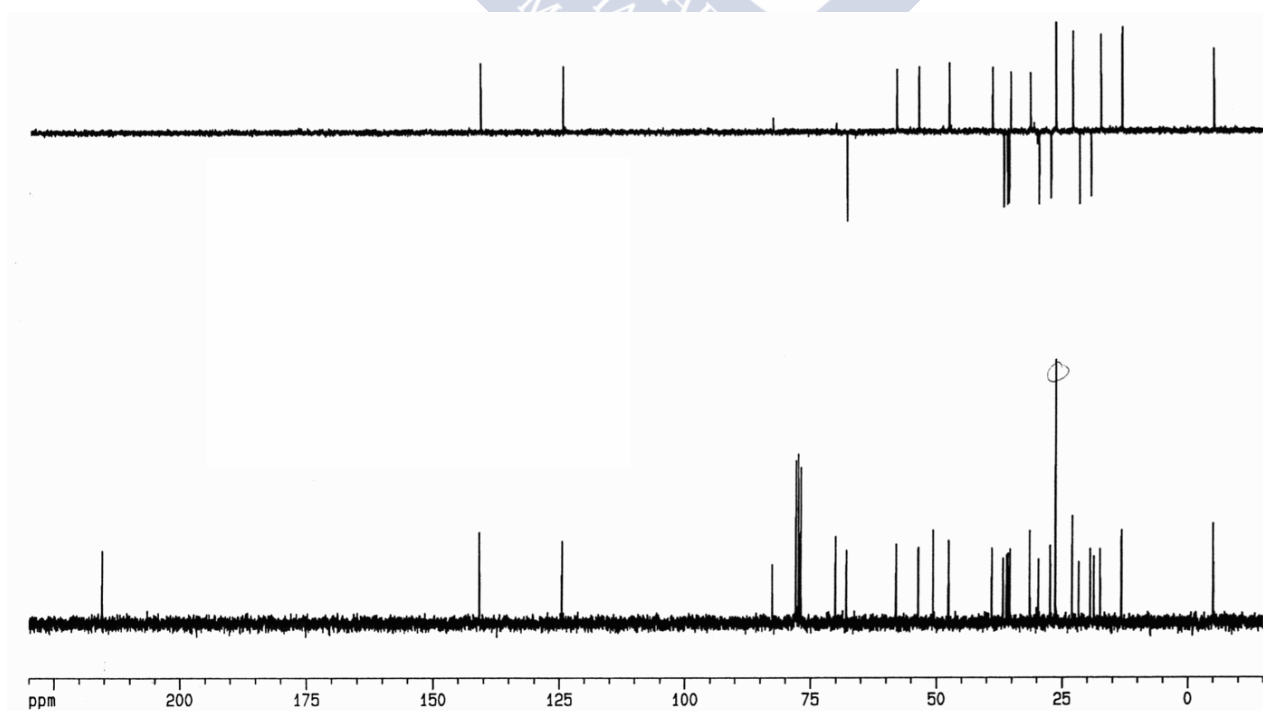
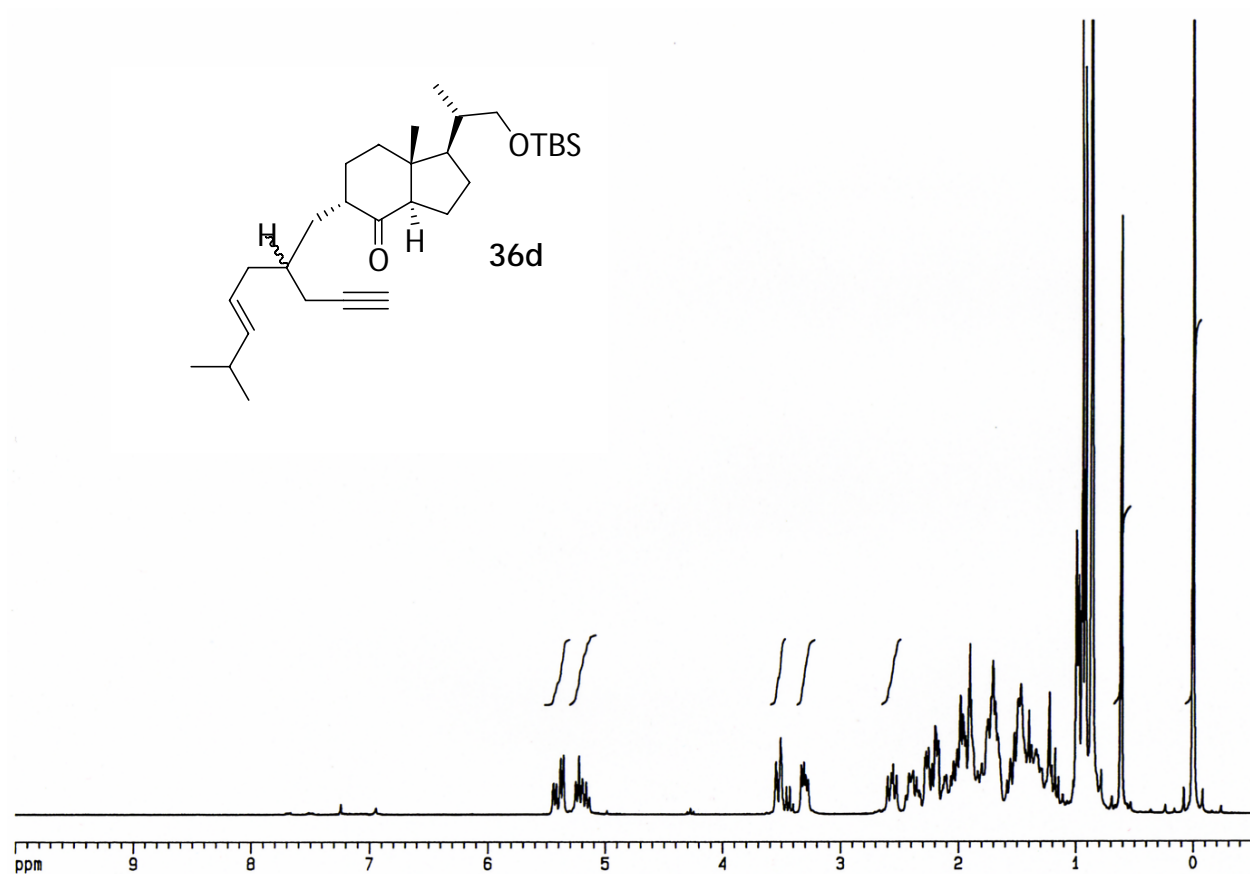


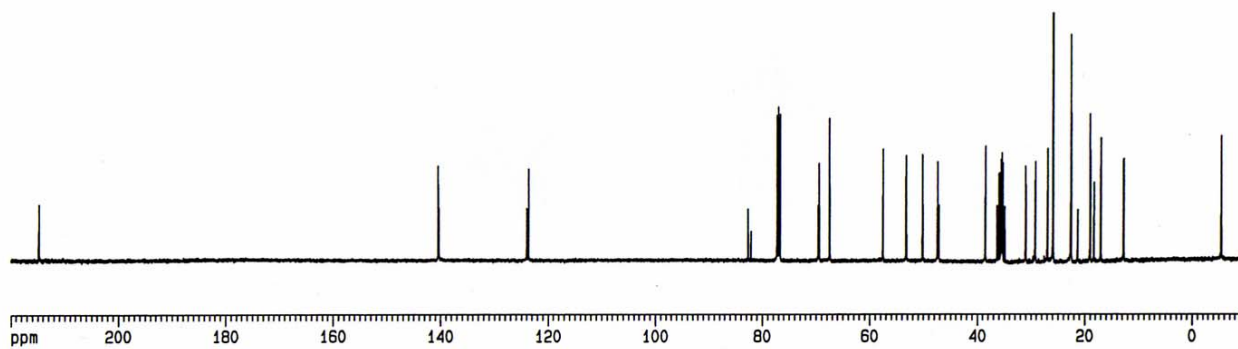
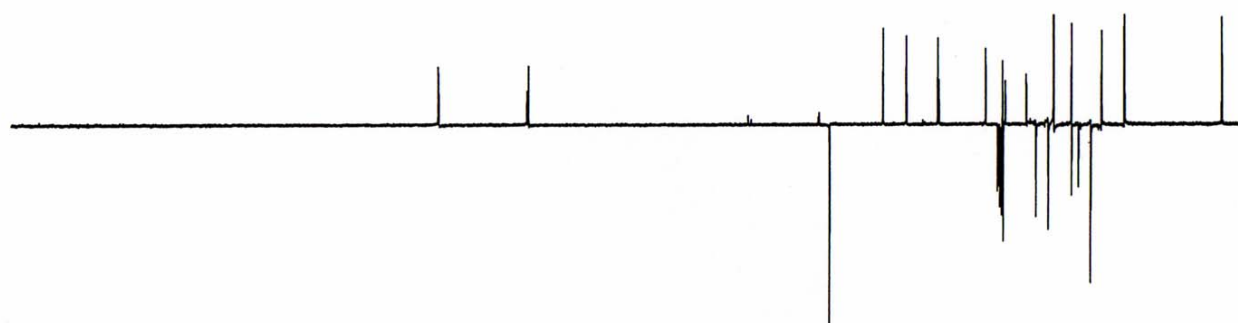
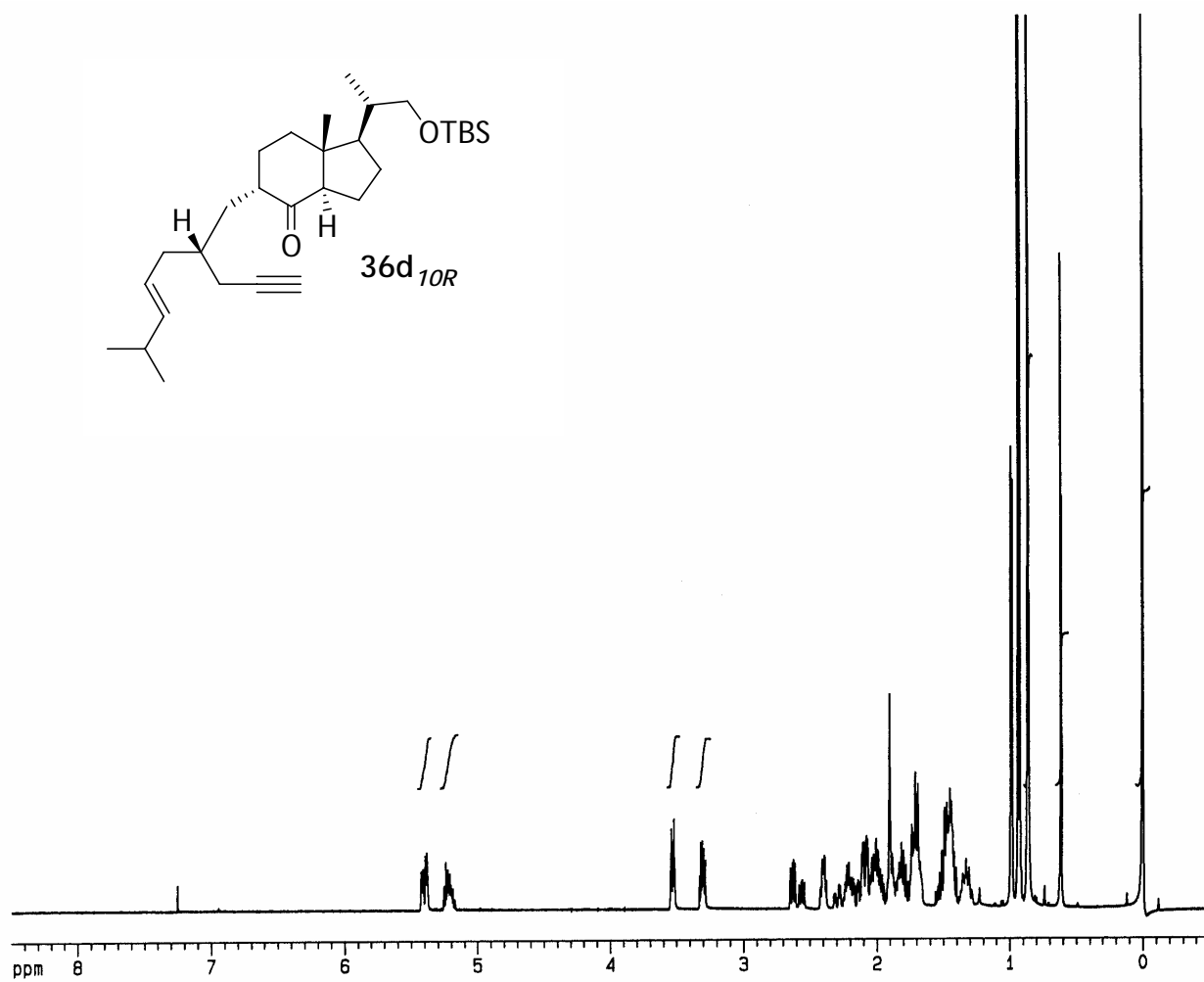
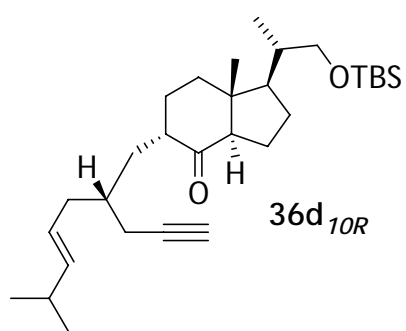






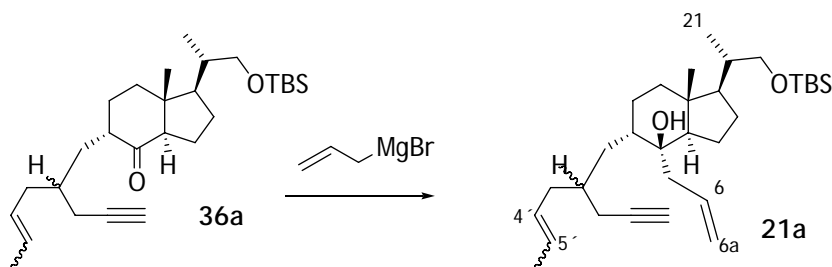






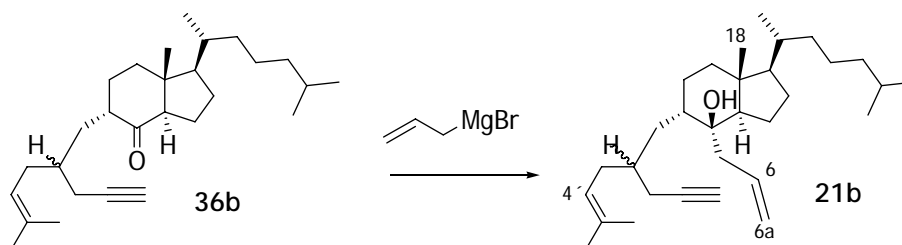
4.6. ALILACIÓN DE LAS CETONAS 36. Procedimiento general

a) Alilación de la cetona 36a. Dienino 21a



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, flameado y bajo argón, se disolvió la cetona **36a** (520 mg, 1.17 mmol) en THF (10 mL) y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sobre esta disolución se adicionó bromuro de alilmagnesio (1M en THF, 4.7 mL, 4.7 mmol) y se agitó a esta temperatura durante 2 h. A continuación, se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (15 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (15 mL), se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (3% AcOEt /hexano) para dar 540 mg del compuesto **21a** [95%, $R_f = 0.5$ (10% AcOEt /hexano), aceite amarillento]. **^1H -RMN** (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 5.90 (1H, m, H-6), 5.39 (2H, m, H-4', H-5'), 5.13 (2H, m, H-6a), 3.54 (1H, m, $-\text{CH}_a\text{-OTBS}$), 3.24 (1H, m, $-\text{CH}_b\text{-OTBS}$), 0.95 (3H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$, Me-21), 0.87 (9H, s, ^tBu), 0.01 (6H, s, Me_2Si). **^{13}C -RMN** (CDCl_3 , 125 MHz, δ): 133.2 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 119.4 (CH_2), 83.3 (alquino), 76.0 (C), 67.3 (alquino), 67.7 (CH_2), 53.6 (CH), 51.1 (CH), 43.4 (CH_2), 43.3 (C), 39.5 (CH), 38.5 (CH), 35.2 (CH), 34.8 (CH_2), 34.5 (CH_2), 31.2 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.0 (CH_3), 23.8 (CH_2), 20.3 (CH_2), 20.2 (CH_2), 18.3 (C), 18.0 (CH_3), 16.7 (CH_3), 13.5 (CH_3), -5.4 (CH_3). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3564, 3525, 3311, 3075, 2943, 2931, 2856, 2116, 1637, 1471, 1386, 1362, 1254, 1128, 1087, 1005. **EM- IQ^+** (m/e, I): 487 (MH^+ , 19), 355 ($\text{MH}^+ - \text{OTBS}$, 47), 337 ($\text{MH}^+ - \text{OTBS} - \text{H}_2\text{O}$, 100). **EMAR**: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{O}_2\text{Si}$ (MH^+): 487.397135; encontrado: 487.396244.

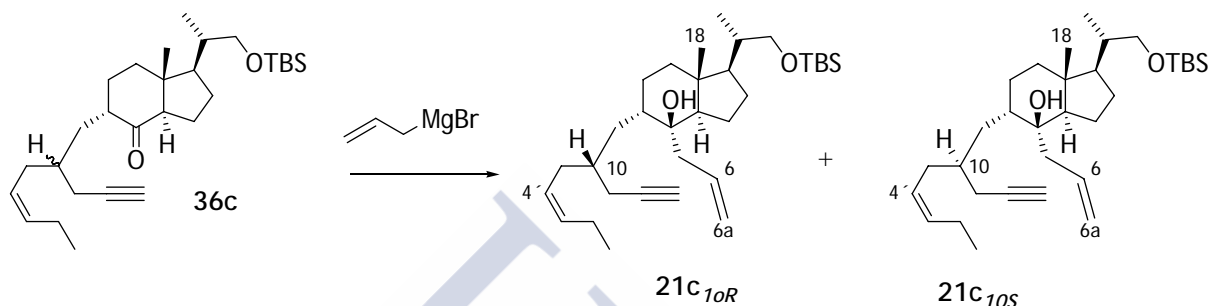
b) Alilación de la cetona 36b. Dienino 21b



Rdto.: 80%, $R_f = 0.6$ (10% AcOEt /hexano), aceite amarillento. **^1H -RMN** (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 5.83 (1H, m, H-6), 5.03 (3H, m, H-6a, H-4'), 0.88 (3H, s, Me-18). **^{13}C -RMN** (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 133.3 (C), 133.2 (CH), 121.1 (CH), 119.3 (CH_2), 83.5 (alquino), 76.0 (C), 69.2 (alquino), 65.8 (CH_2), 57.1 (CH), 51.3 (CH), 43.3 (C),

43.4 (CH₂), 39.6 (CH), 39.5 (CH₂), 35.85 (CH), 35.8 (CH₂), 35.2 (CH), 34.6 (CH₂), 33.0 (CH₂), 31.5 (CH₂), 30.25 (CH₂), 28.0 (CH), 27.2 (CH₂), 25.8 (CH₃), 23.7 (CH₂), 22.8 (CH₃), 22.5 (CH₃), 20.4 (CH₂), 20.0 (CH₂), 18.3 (CH₃), 17.8 (CH₃), 13.4 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3565, 3311, 3074, 2957, 2931, 2872, 2116, 1731, 1636, 1456, 1382, 1268, 1222, 1168, 1122. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 441 (MH⁺, 44), 423 (MH⁺ - H₂O, 100). **EMAR**: calculado para C₃₁H₅₃O (MH⁺): 441.409642; encontrado: 441.409447.

c) Alilación de la cetona 37c. Dieninos 21c_{10R} y 21c_{10S}



Rdto.: 70% [**21c_{10R}**: **21c_{10S}** (1:1)]

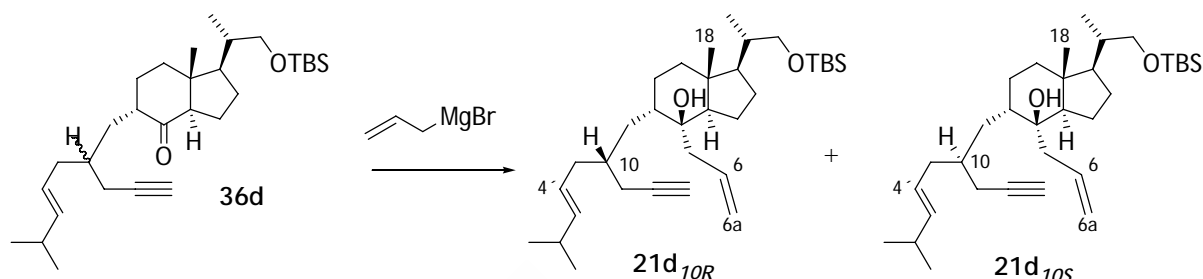
Dienino 21c_{10R}: R_f = 0.37 (10% AcOEt/hexano), aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 500 MHz, δ): 5.98 (1H, m, H-6), 5.46, 5.29 (2H, m, H-4', H-5'), 5.15 (2H, m, H-6a), 3.56 (1H, dd, J = 9.6 y 3.2 Hz, -CH_a-OTBS), 3.25 (1H, dd, J = 9.5 y 7.5 Hz, -CH_b-OTBS), 0.88 (9H, s, ^tBu), 0.02 (6H, s, Me₂Si). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 125 MHz, δ): 133.6 (CH), 133.3 (CH), 126.8 (CH), 119.7 (CH₂), 82.5 (alquino), 75.8 (alquino), 69.8 (CH₂), 67.7 (C), 53.7 (CH), 51.2 (CH), 43.5 (CH₂), 43.3 (C), 39.8 (CH), 38.5 (CH), 34.8 (CH), 34.6 (CH₂), 32.2 (CH₂), 30.8 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.0 (CH₃), 21.1 (CH₂), 20.7 (CH₂), 20.35 (CH₂), 20.3 (CH₂), 18.4 (C), 16.7 (CH₃), 14.3 (CH₃), 13.5 (CH₃), -5.3 (CH₃), -5.4 (CH₃). **IR** (CHCl₃, cm⁻¹): 3566, 3307, 2956, 2930, 2857, 1719, 1602, 1463, 1383, 1362, 1258, 1212, 1128, 1076, 1089, 1005. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 501 (MH⁺, 0.05), 352 (MH⁺ - OTBS-H₂O, 2). **EMAR**: calculado para C₃₂H₅₇O₂Si (MH⁺) 501.412785; encontrado 501.413082.

Dienino 21c_{10S}: R_f = 0.42 (10% AcOEt/hexano), aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 500 MHz, δ): 5.86 (1H, m, H-6), 5.45, 5.28 (2H, m, H-4', H-5'), 5.16 (2H, m, H-6a), 3.56 (1H, dd, J = 9.6 y 3.3 Hz, -CH_a-OTBS), 3.26 (1H, dd, J = 9.5 y 7.2 Hz, -CH_b-OTBS), 0.88 (9H, s, ^tBu), 0.02 (6H, s, Me₂Si). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 125 MHz, δ): 133.8 (CH), 133.2 (CH), 126.2 (CH), 119.5 (CH₂), 83.3 (alquino), 76.1 (alquino), 69.3 (CH₂), 67.7 (C), 53.7 (CH), 51.2 (CH), 43.5 (CH₂), 43.4 (C), 39.7 (CH), 38.5 (CH), 35.6 (CH), 34.6 (CH₂), 31.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.0 (CH₃), 23.8 (CH₂), 20.7 (CH₂), 20.5 (CH₂), 20.3 (CH₂), 18.4 (C), 16.7 (CH₃), 14.3 (CH₃), 13.5 (CH₃), -5.3 (CH₃), -5.4 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3565, 3311, 2961, 2929, 2856, 1729, 1462, 1386, 1363, 1255, 1127, 1089, 1004. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 501 (MH⁺, 22), 370 (MH⁺ - OTBS, 7),

352 ($MH^+ - OTBS - H_2O$, 31). **EMAR**: calculado para $C_{32}H_{57}O_2Si$ (MH^+) 501.412785; encontrado 501.413288.

Nota: Partiendo de las cetonas quirales 36c_{10R} y 36c_{10R} se obtuvieron también los dieninos 21c_{10R} y 21c_{10R}.

d) Alilación de la cetona 36d. Dieninos 21d_{10R} y 21d_{10S}

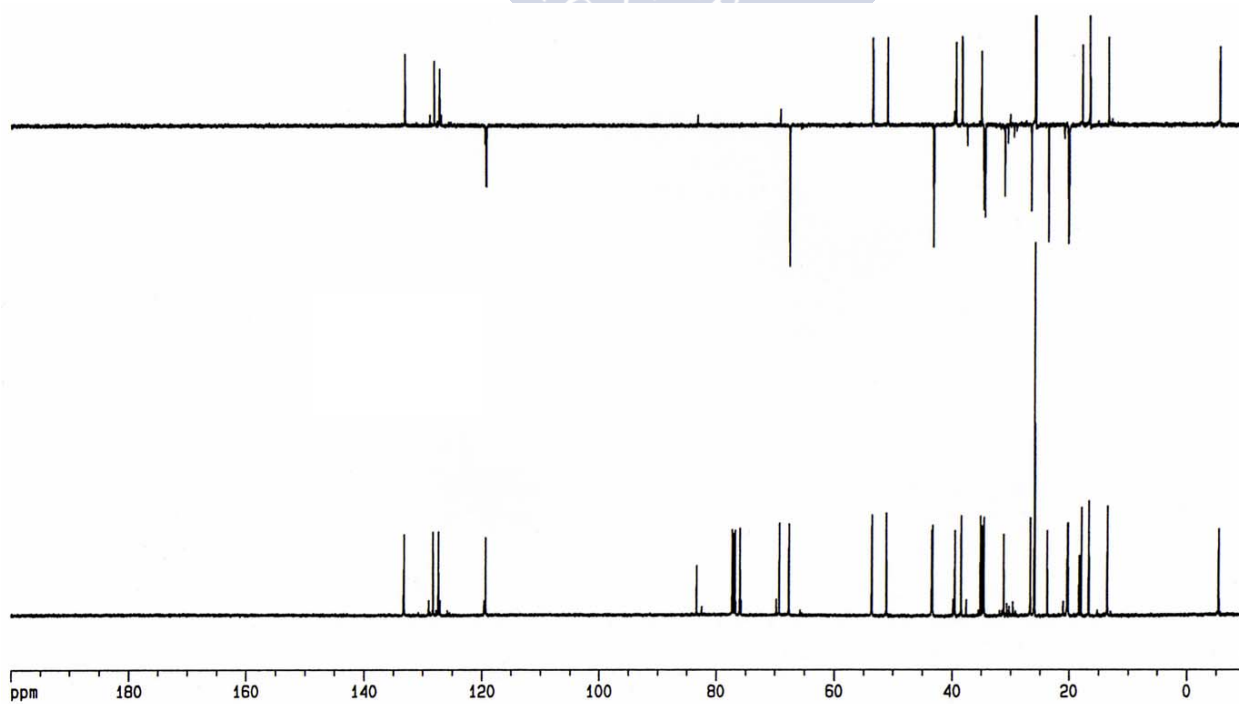
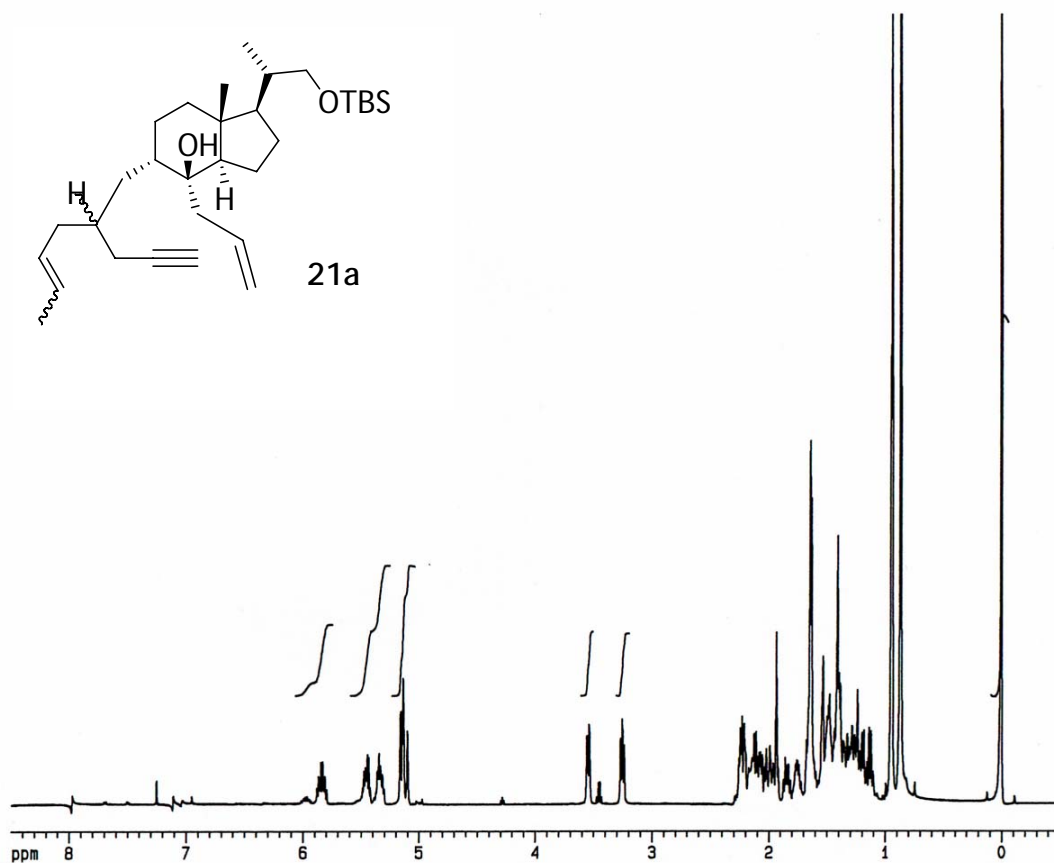
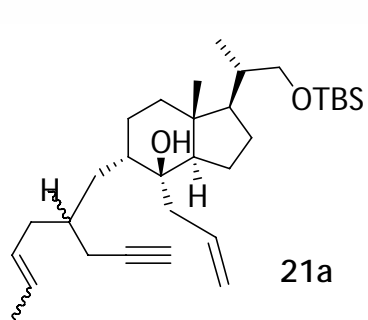


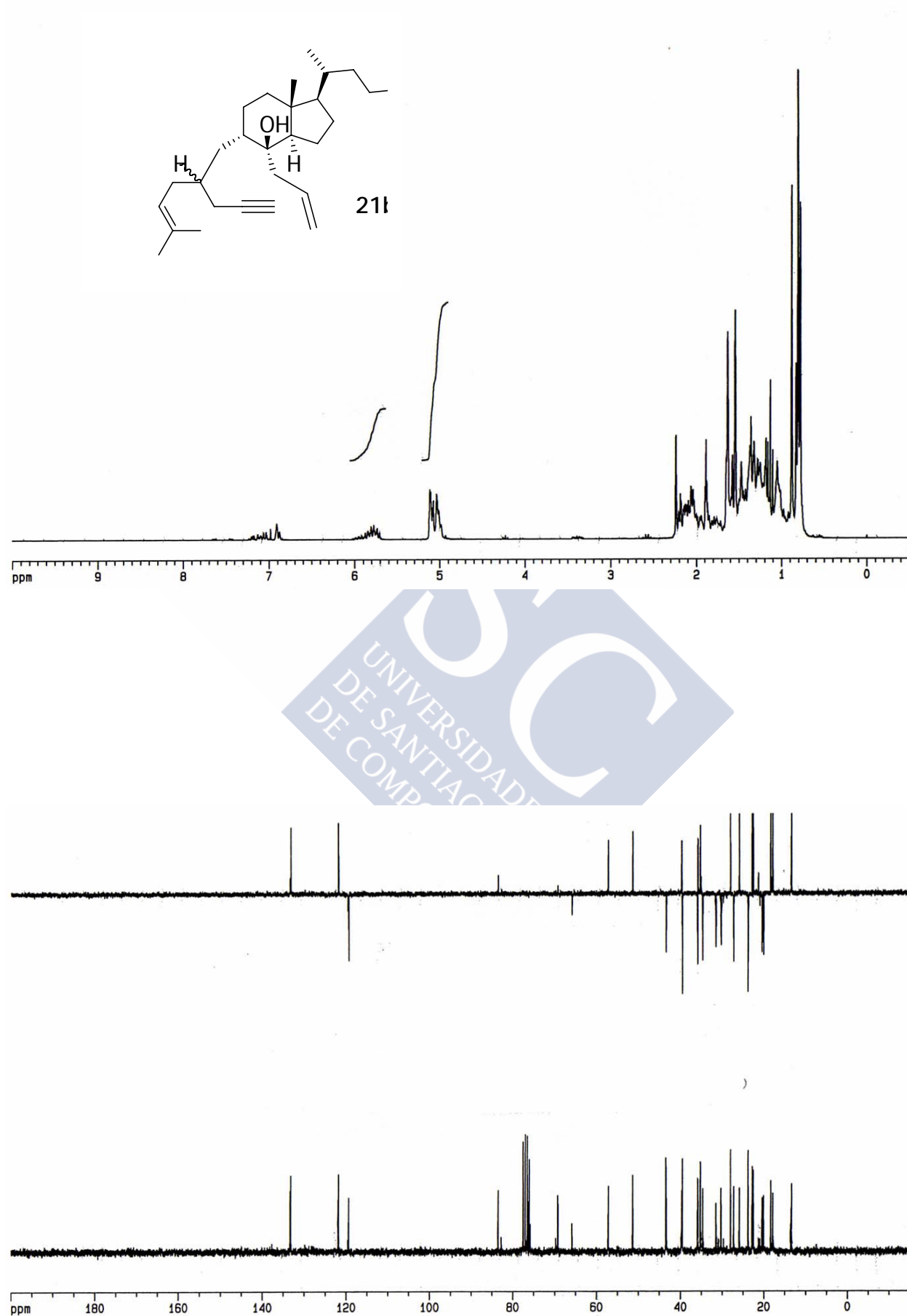
Rdto.: 98% [**21d_{10R}**: **21d_{10S}** (1:3)]

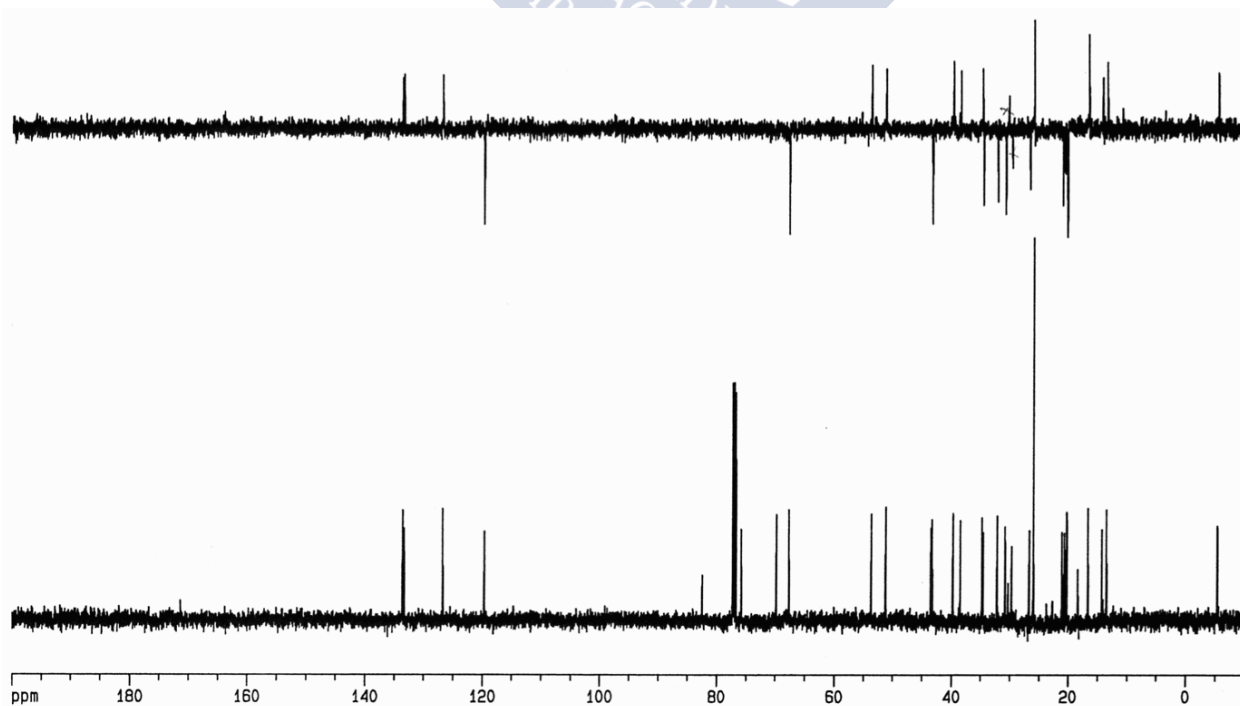
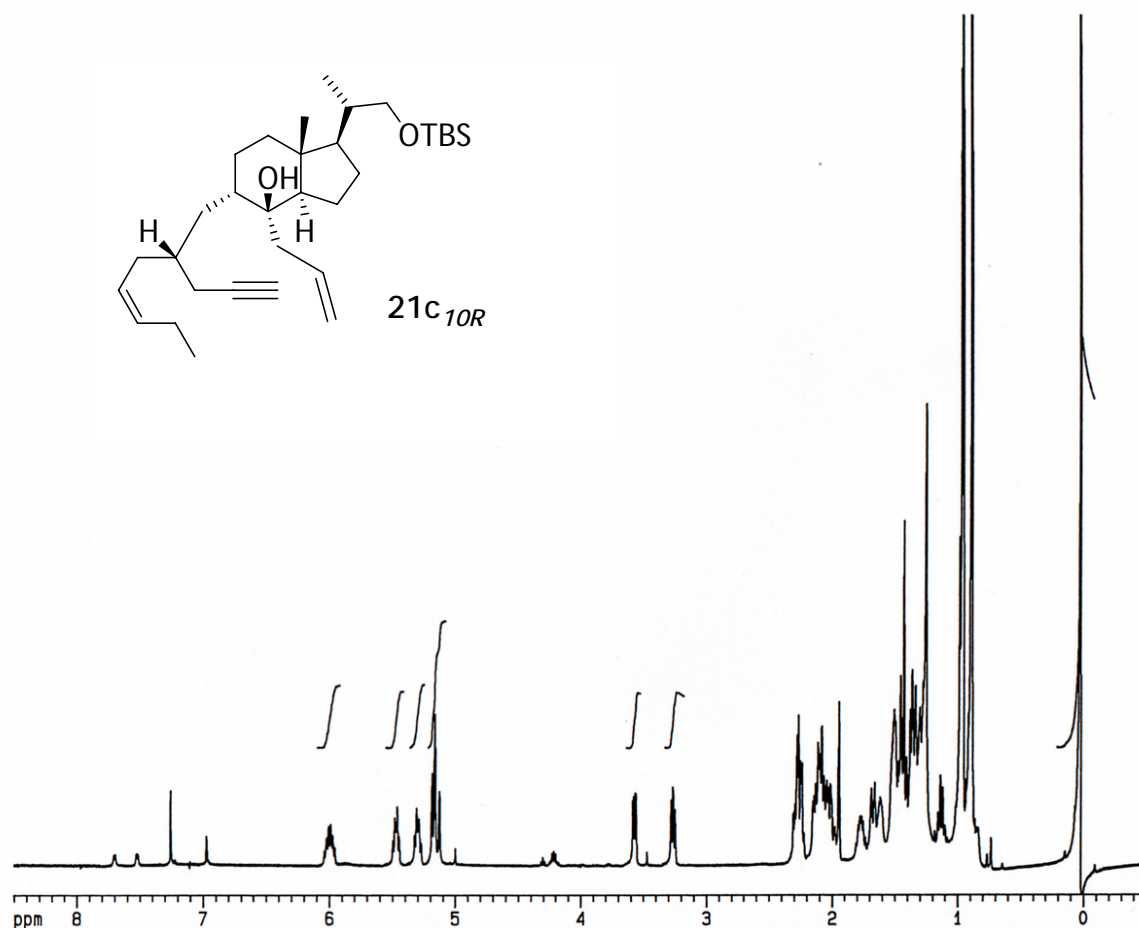
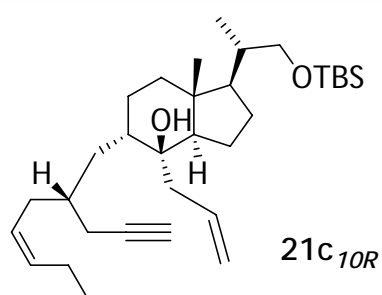
Dienino 21d_{10R}: R_f = 0.29 (10% AcOEt/hexano), aceite amarillento. 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, δ): 5.86 (1H, m, H-6), 5.44 (1H, m, H-5'), 5.29 (1H, m, H-4'), 5.16 (2H, m, H-6a), 3.56 (1H, dd, J = 9.6 y 3.4 Hz, $-CH_a-OTBS$), 3.25 (1H, dd, J = 9.6 y 7.3 Hz, $-CH_b-OTBS$), 1.95 (1H, t, J = 2.6 Hz, H-C \equiv), 0.89 (9H, s, t Bu), 0.03 (6H, s, Me_2Si). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz, δ): 140.1 (CH), 133.3 (CH), 124.8 (CH), 119.6 (CH₂), 82.6 (alquino), 75.8 (C), 69.7 (alquino), 67.7 (CH₂), 53.7 (CH), 51.2 (CH), 43.5 (CH₂), 43.3 (C), 39.8 (CH), 38.4 (CH), 37.5 (CH₂), 34.7 (CH), 34.6 (CH₂), 31.0 (CH), 30.4 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.0 (CH₃), 22.7 (CH₃), 21.3 (CH₂), 20.3 (CH₂), 20.2 (CH₂), 18.4 (C), 16.6 (CH₃), 13.5 (CH₃), -5.4 (2CH₃). **EM-IQ⁺** (m/e , I): 515 (MH^+ , 14), 384 ($MH^+ - OTBS$, 1), 364 ($MH^+ - TBS - 2H_2O$, 0.3). **EMAR**: calculado para $C_{33}H_{59}O_2Si$ (MH^+) 515.428435; encontrado 515.429374.

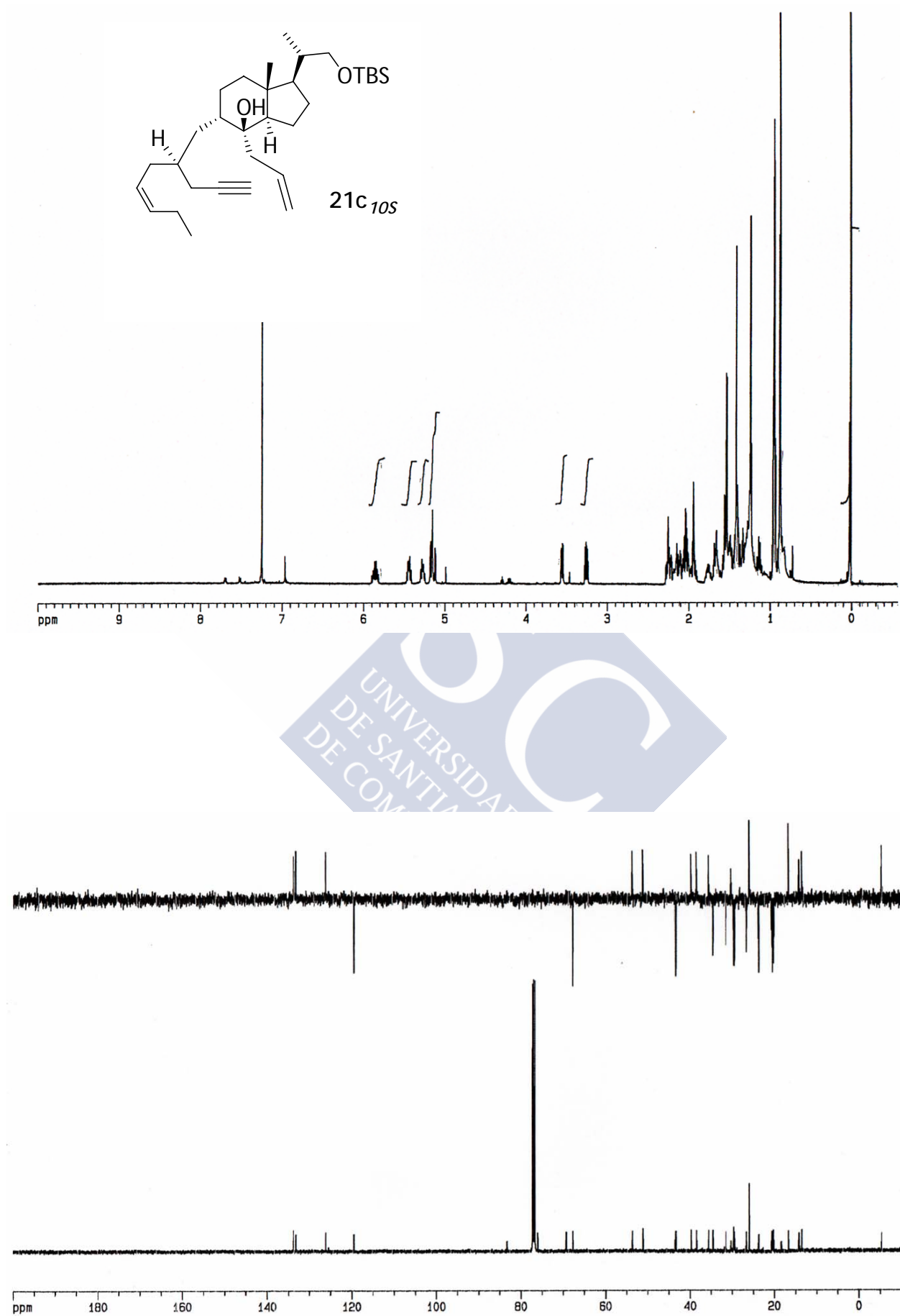
Dienino 21d_{10S}: R_f = 0.35 (10% AcOEt/hexano), aceite amarillento. 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, δ): 5.88 (1H, m, H-6), 5.48 (1H, m, H-5'), 5.32 (1H, m, H-4'), 5.20 (2H, m, H-6a), 3.60 (1H, m, $-CH_a-OTBS$), 3.29 (1H, m, $-CH_b-OTBS$), 1.95 (1H, t, J = 2.5 Hz, H-C \equiv), 0.86 (9H, s, t Bu), 0.06 (6H, s, Me_2Si). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz, δ): 140.3 (CH), 133.2 (CH), 123.9 (CH), 119.5 (CH₂), 83.5 (alquino), 69.3 (alquino), 76.0 (C), 67.7 (CH₂), 53.6 (CH), 51.1 (CH), 43.5 (CH₂), 43.3 (C), 39.5 (CH), 38.5 (CH), 35.3 (CH), 34.9 (CH₂), 34.5 (CH₂), 31.3 (CH₂), 31.1 (CH), 26.7 (CH₂), 26.0 (2CH₃), 23.7 (CH₂), 22.6 (CH₃), 20.4 (CH₂), 20.3 (CH₂), 18.4 (C), 16.7 (CH₃), 13.5 (CH₃), -5.4 (CH₃). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3565, 3312, 2954, 2930, 2857, 1731, 1634, 1463, 1384, 1352, 1254, 1089, 1004. **EM-IQ⁺** (m/e , I): 515 (MH^+ , 22), 497 ($MH^+ - H_2O$, 9), 384 ($MH^+ - OTBS$, 10), 383 (41), 365 (100), 323 (38). **EMAR**: calculado para $C_{33}H_{59}O_2Si$ (MH^+) 515.428435; encontrado 515.428098.

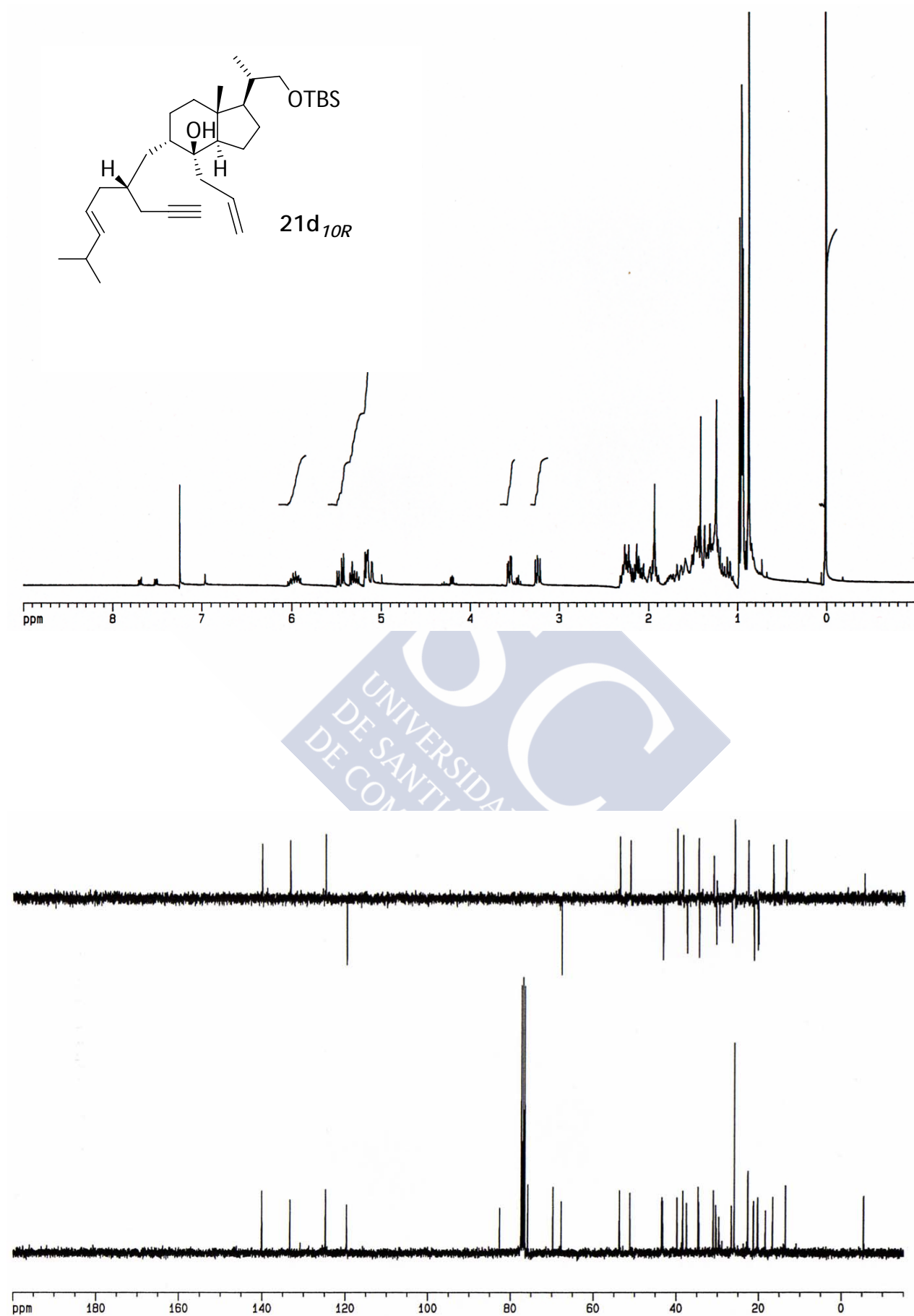
Nota: Partiendo de la cetona quiral 36d_{10R} se obtuvo el dienino 21d_{10R}.

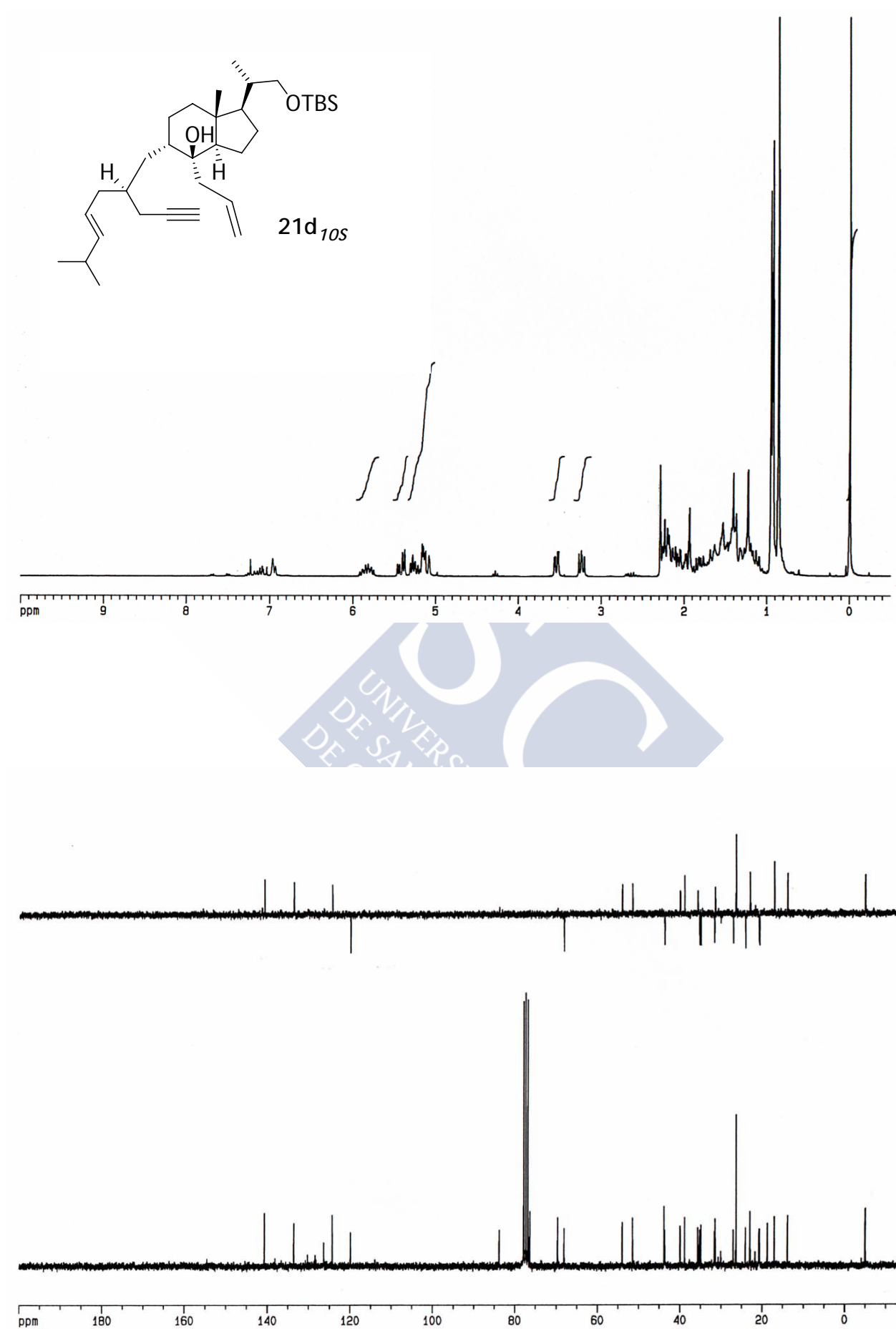








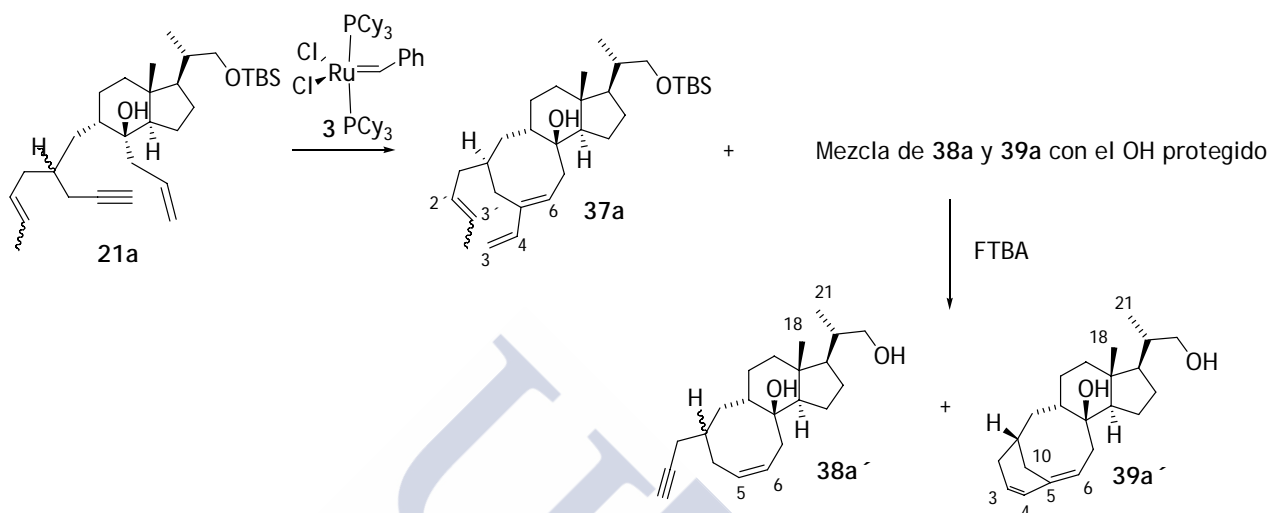




5. METÁTESIS DE LOS DIENINOS 21a, 21b, 21c Y 21d

5.1 RESULTADOS OBTENIDOS CON EL DIENINO 21a

a) Metátesis con el complejo de rutenio 3



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió el dienino **21a** (200 mg, 0.41 mmol) en CH₂Cl₂ seco (80 mL) y se adicionó el complejo de rutenio **3** (34 mg, 0.041 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 11 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3 % AcOEt/hexano) proporcionando 35 mg del compuesto **37a** y 50 mg de la mezcla de **38a** y **39a**. [Para el compuesto **37a**: 18%, R_f = 0.3 (10% AcOEt/hexano), aceite amarillento].

Desprotección de la mezcla **38a** y **39a** con el OH protegido:

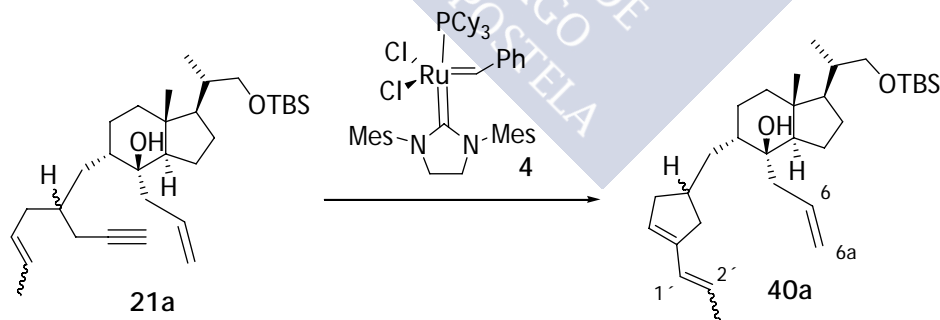
La mezcla de **38a** y **39a** se disolvió en THF (0.7 mL) y a continuación, se adicionó una disolución de FTBA en THF seco (1M, 2.25 mL, 2.25 mmol) y se agitó a reflujo durante 1h. Transcurrido este tiempo, la reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) y se extrajo con Et₂O (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró a gravedad y se concentró. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (25% AcOEt/hexano) proporcionando 25 mg del compuesto **38a'** y 11 mg del compuesto **39a'** [Para el compuesto **38a'**: 18%, R_f = 0.26 (30% AcOEt/hexano); para el compuesto **39a'**: 8%, R_f = 0.36 (30% AcOEt/hexano), aceites amarillentos].

Compuesto 37a: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 6.34 (1H, m, H-4), 5.65 (1H, m, H-6), 5.40 (2H, m, H-2', H-3'), 5.15 (1H, m, H-3 *trans*), 4.94 (1H, m, H-3 *cis*), 3.58 (1H, m, $-\text{CH}_a\text{-OTBS}$), 3.26 (1H, m, $-\text{CH}_b\text{-OTBS}$), 0.00 (6H, s, Me_2Si). **EM- IQ^+** (m/e, I): 487 (MH^+ , 8), 468 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 7), 355 ($\text{MH}^+ - \text{OTBS}$, 12), 337 ($\text{MH}^+ - \text{OTBS} - \text{H}_2\text{O}$, 95). **EMAR:** calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{O}_2\text{Si}$ (MH^+): 487.397135; encontrado: 487.396543.

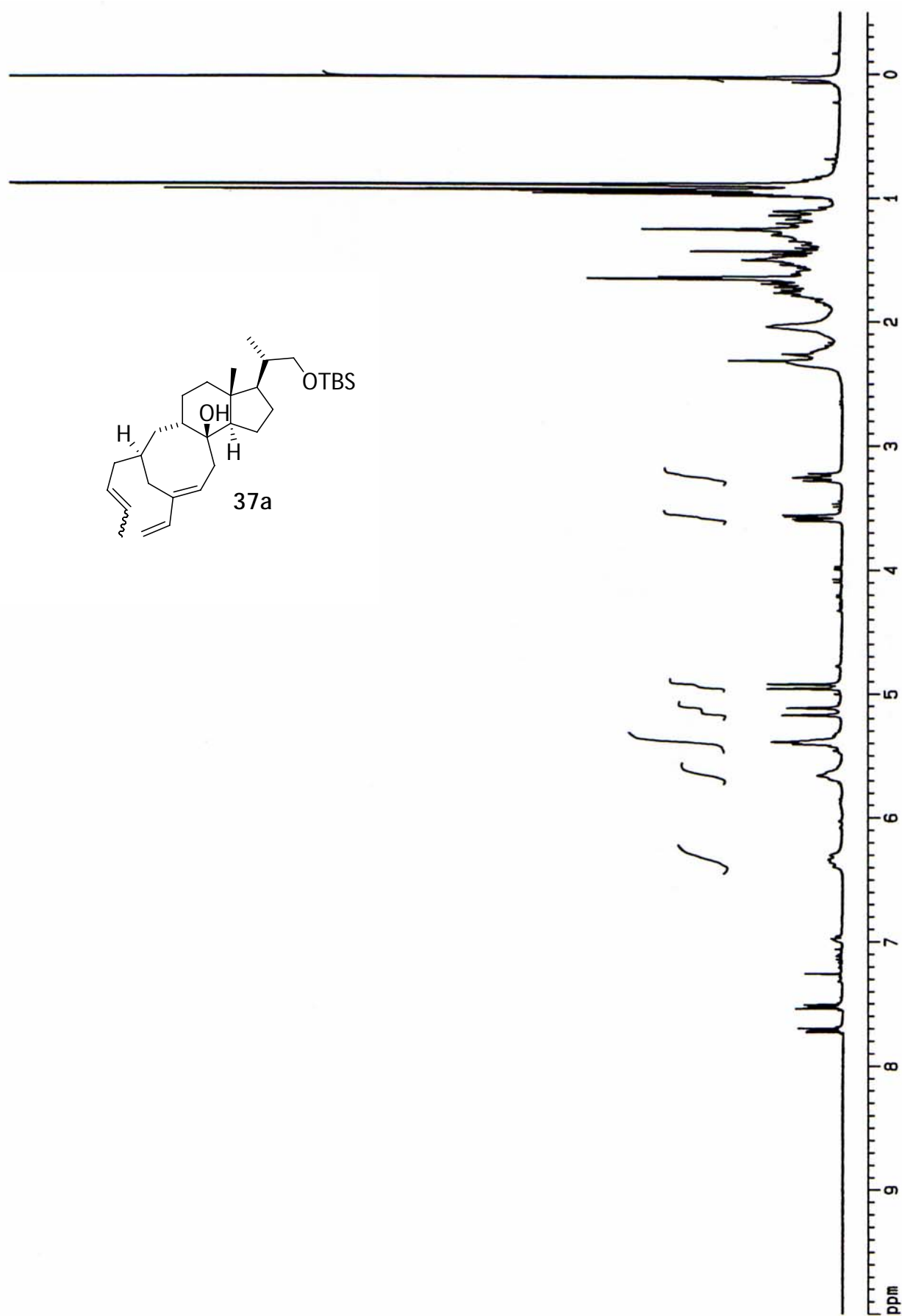
Compuesto 38a: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 5.84, 5.56 (2H, m, H-6, H-5), 3.59 (1H, m, $-\text{CH}_a\text{-OH}$), 3.33 (1H, m, $-\text{CH}_b\text{-OH}$), 1.94 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, $\text{H-C}\equiv$), 1.02 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-21), 0.94 (3H, s, Me-18). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 131.6 (CH), 127.9 (CH), 83.6 (alquino), 78.4 (C), 70.0 (alquino), 68.2 (CH_2), 53.8 (CH), 52.2 (CH), 43.6 (C), 42.1 (CH), 41.0 (CH_2), 40.6 (CH), 38.6 (CH), 37.2 (CH_2), 35.5 (CH_2), 33.8 (CH_2), 30.1 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.1 (CH_2), 20.4 (CH_2), 16.9 (CH_3), 13.5 (CH_3). **EM- IQ^+** (m/e, I): 331 (MH^+ , 9), 313 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 75), 295 ($\text{MH}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$, 100). **EMAR:** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_2$ (MH^+): 331.263706; encontrado: 331.264789.

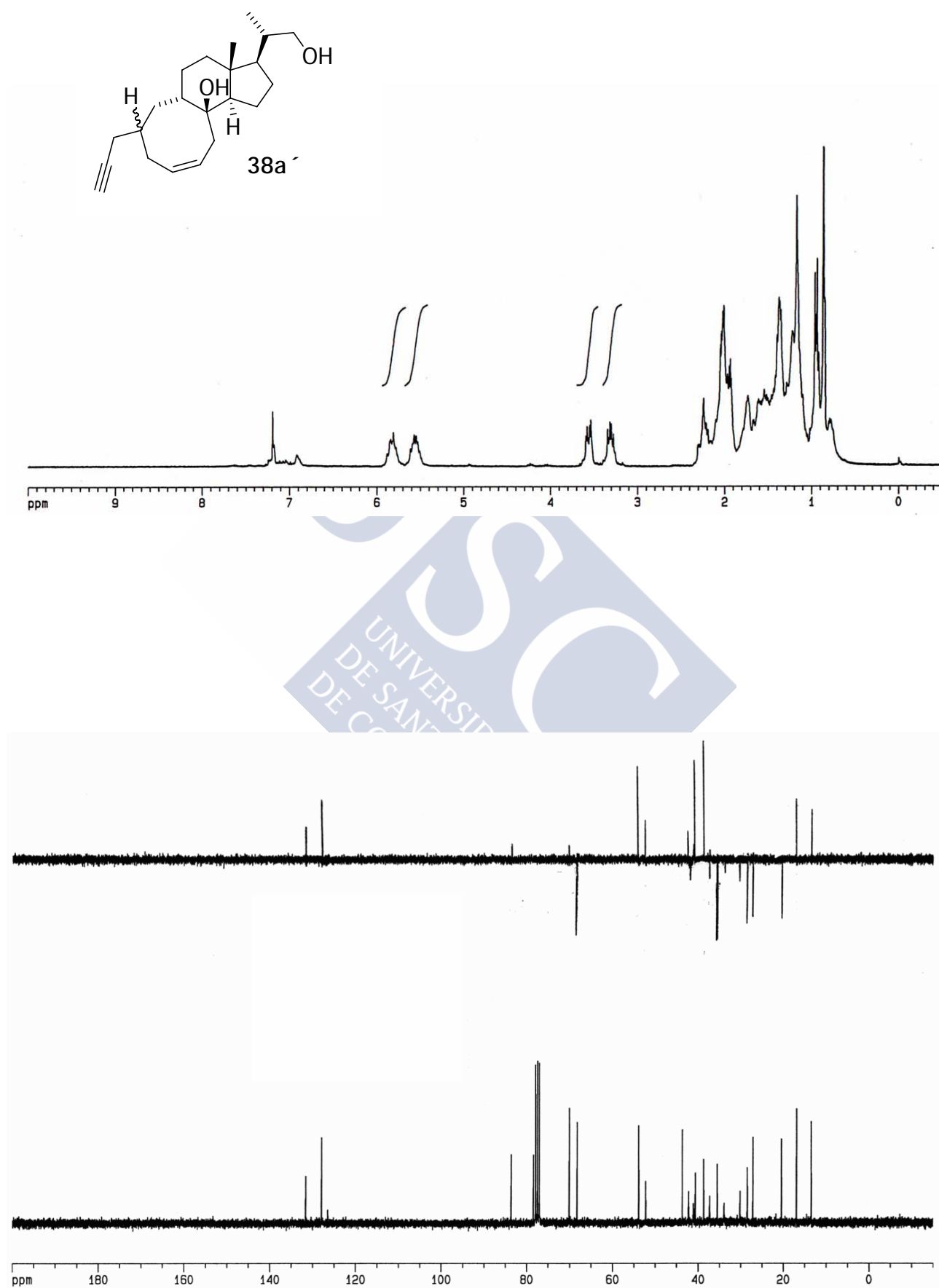
Compuesto 39a: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 6.17 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-4), 5.43 (1H, m, H-3), 5.33 (1H, m, H-6), 3.62 (1H, m, $-\text{CH}_a\text{-OH}$), 3.39 (1H, m, $-\text{CH}_b\text{-OH}$), 2.86 (1H, dd, $J = 11.3$ y 3.6 Hz, H-10), 2.00 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-10), 1.01 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-21), 0.96 (3H, s, Me-18). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 140.0 (C), 130.9 (CH), 125.9 (CH), 119.1 (CH alqueno), 81.2 (C), 67.8 (CH_2), 53.2 (CH), 48.5 (CH), 45.15 (CH), 43.5 (C), 40.5 (CH_2), 38.1 (CH), 35.6 (CH_2), 35.06 (CH_2), 34.9 (CH), 33.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 29.8 (CH_2), 26.5 (CH_2), 20.5 (CH_2), 16.4 (CH_3), 14.0 (CH_3). **EM- IQ^+** (m/e, I): 331 (MH^+ , 9), 313 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 100), 295 ($\text{MH}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$, 83). **EMAR:** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_2$ (MH^+): 331.263706; encontrado: 331.263684.

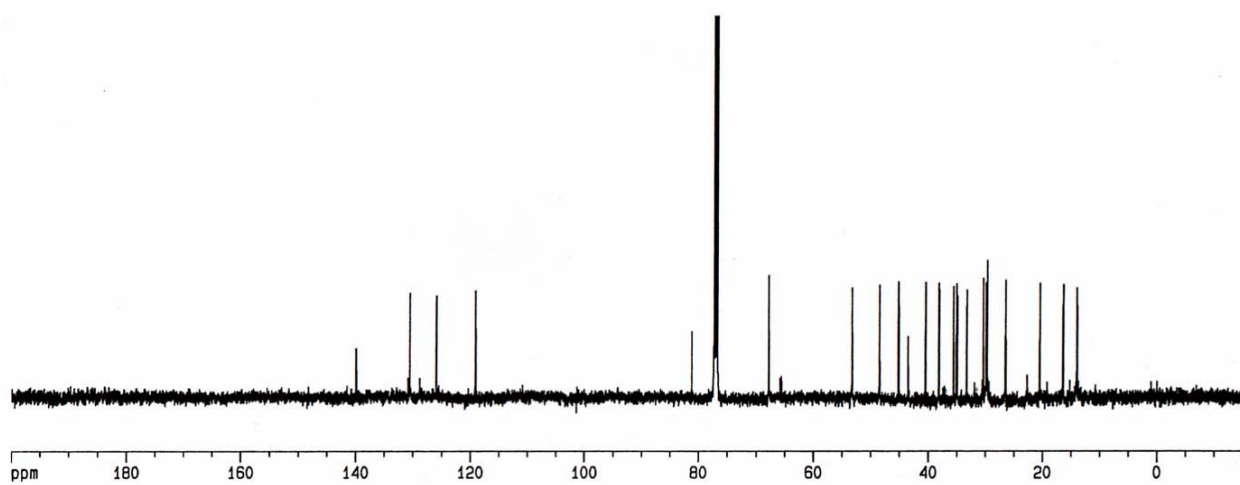
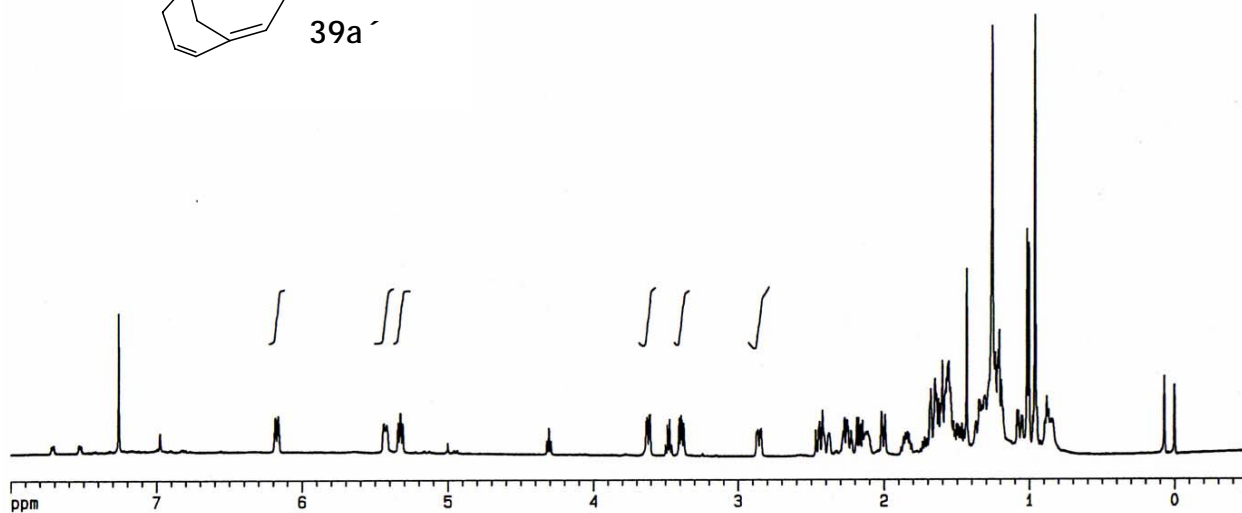
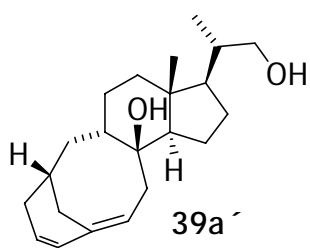
b) Metátesis con el complejo de rutenio 4

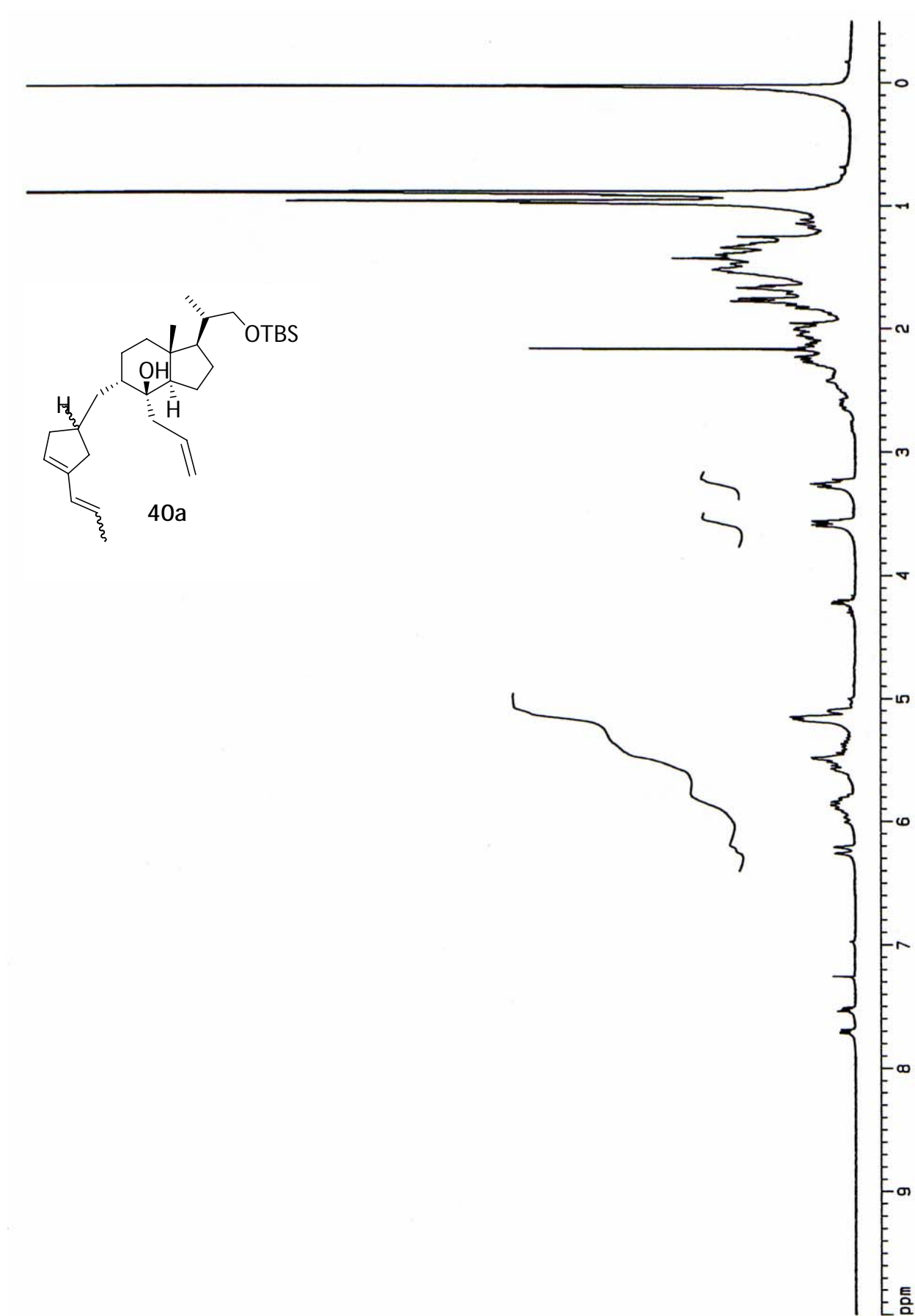


5h, Rdto.: 20%, $R_f = 0.5$ (10% AcOEt/hexano), aceite amarillento. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 6.23 (1H, m, H-1'), 5.85 (1H, m, H-6), 5.49 (2H, m, H-2', $\text{CH}=\text{cíclico}$), 5.17 (2H, m, H-6a), 3.59 (1H, m, $-\text{CH}_a\text{-OTBS}$), 3.26 (1H, m, $-\text{CH}_b\text{-OTBS}$), 0.90, (9H, s, ^tBu), 0.03 (6H, s, Me_2Si).



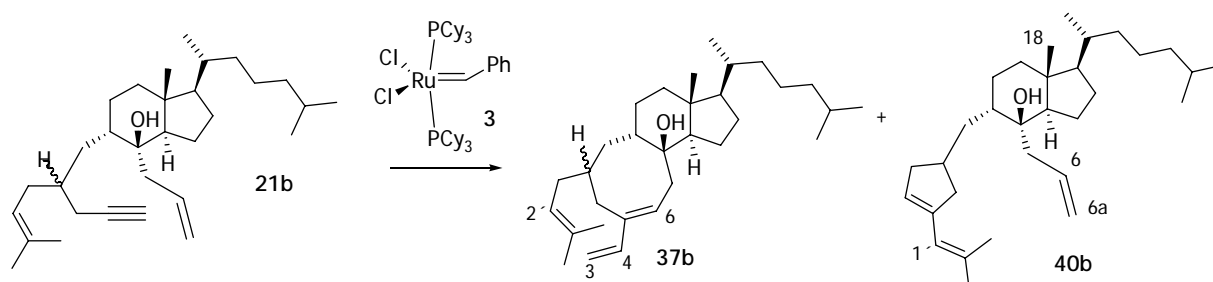






5.2. RESULTADOS OBTENIDOS CON EL SISTEMA DIENÍNICO 21b

a) Metátesis con el complejo de rutenio 3

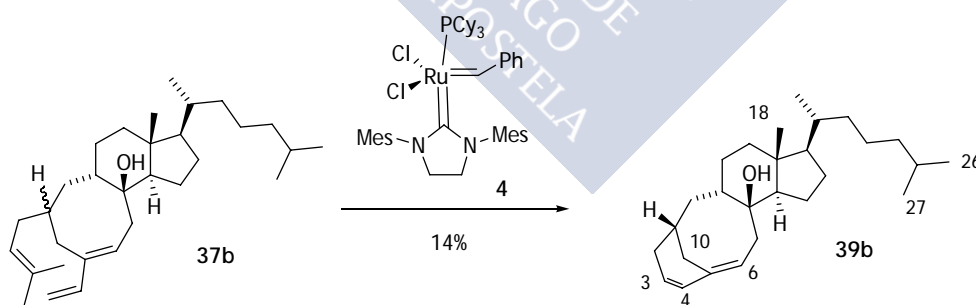


24 h, Rdto.(**37b**): 48%, Rdto.(**40b**):12%, R_f (**37b**)= 0.55 (10% AcOEt/hexano), R_f (**40b**) = 0.6 (10% AcOEt/hexano); aceites amarillentos.

Compuesto 37b: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 6.35 (1H, dd, J = 17.4 y 10.8 Hz, H-4), 5.65 (1H, m, H-6), 5.14 (2H, m, H-3 *cis*, H-2'), 4.93 (1H, m, H-3 *trans*).

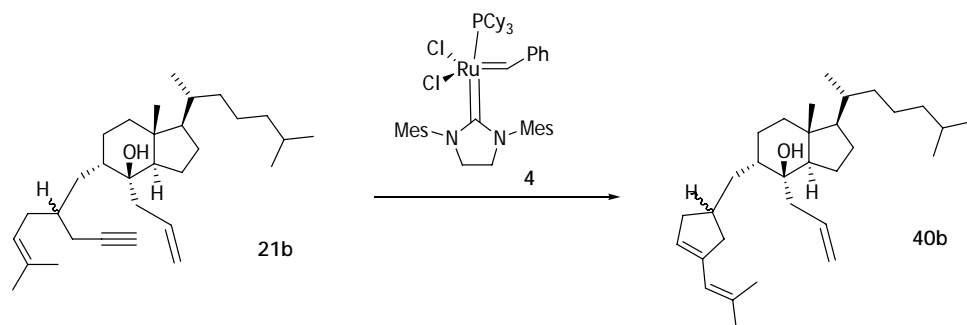
Compuesto 40b: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 5.86 (2H, m, H-1', H-6), 5.48 (1H, m, CH= cíclico), 5.13 (2H, m, H-6a), 1.82 (3H, s, MeC=), 1.78 (3H, s, MeC=), 0.95 (3H, s, Me-18). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 141.5 (C), 133.9 (C), 133.7 (CH), 128.1 (CH), 122.5 (CH), 119.8 (CH₂), 76.4 (C), 57.6 (CH), 51.9 (CH), 43.95 (C), 43.7 (CH₂), 43.6 (CH₂), 41.5 (CH), 40.0 (CH₂), 37.7 (CH₂), 36.9 (CH), 36.3 (CH₂), 35.6 (CH), 35.3 (CH₂), 34.6 (CH₂), 28.4 (CH), 27.7 (CH₃), 27.6 (CH₂), 24.1 (CH₂), 23.2 (CH₃), 23.0 (CH₃), 20.6 (CH₂), 20.5 (CH₂), 20.1 (CH₃), 18.8 (CH₃), 13.8 (CH₃). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 441 (MH⁺, 4), 422 (MH⁺-H₂O, 31). **EMAR**: calculado para C₃₁H₅₀ (MH⁺-H₂O): 423.399077; encontrado: 423.399299.

b) Metátesis del compuesto 37b con el complejo de rutenio 4



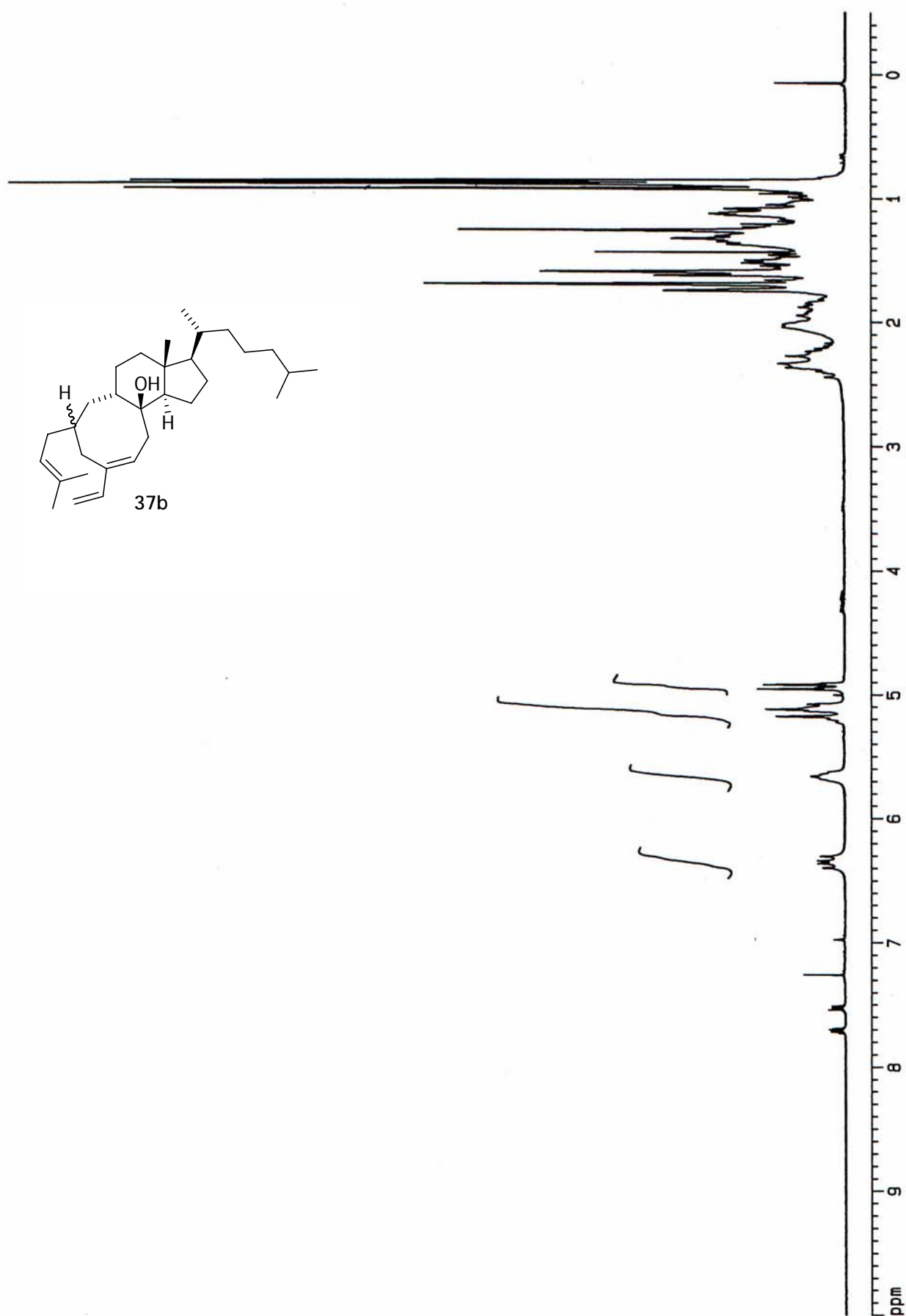
12 h, Rdto.: 14%. R_f = 0.5 (10% AcOEt/hexano); aceite amarillento. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz, δ): 6.19 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-4), 5.43 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-5), 5.34 (1H, m, H-6), 2.86 (1H, dd, J = 11.5 y 4.2 Hz, H-10), 1.99 (1H, d, J = 11.5 Hz, H-10), 0.852 (6H, d, J = 6.6 Hz, Me-26, Me-27), 0.850 (3H, s, Me-18). **IR** (CHCl_3 , cm^{-1}): 3020, 2929, 2870, 1603, 1457, 1215. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 385 (MH⁺, 5), 367 (MH⁺-H₂O, 37). **EMAR**: calculado para C₂₇H₄₅O (MH⁺): 385.347041; encontrado: 385.346825.

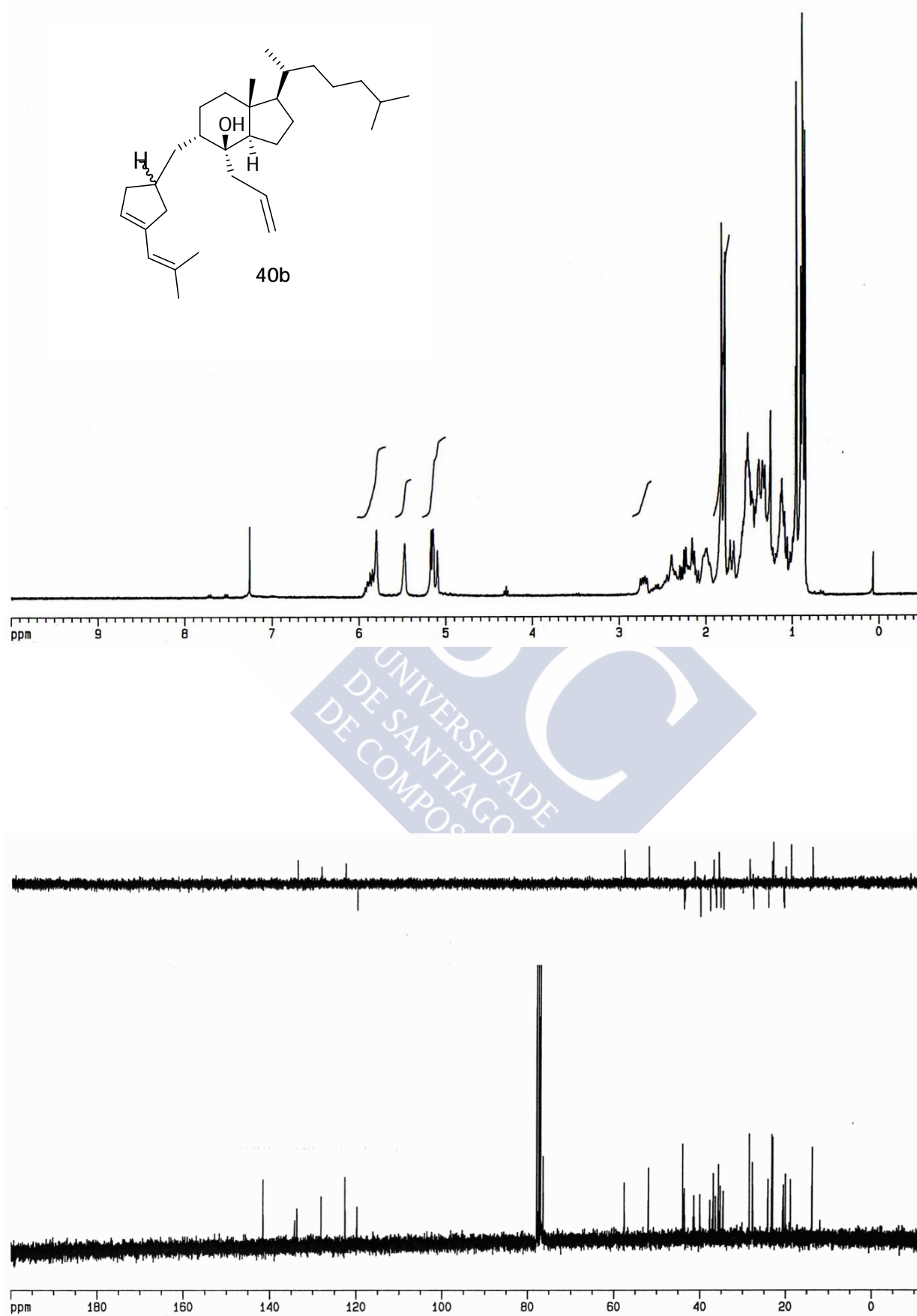
c) Metátesis del sistema dienínico 21b con el complejo de rutenio 4

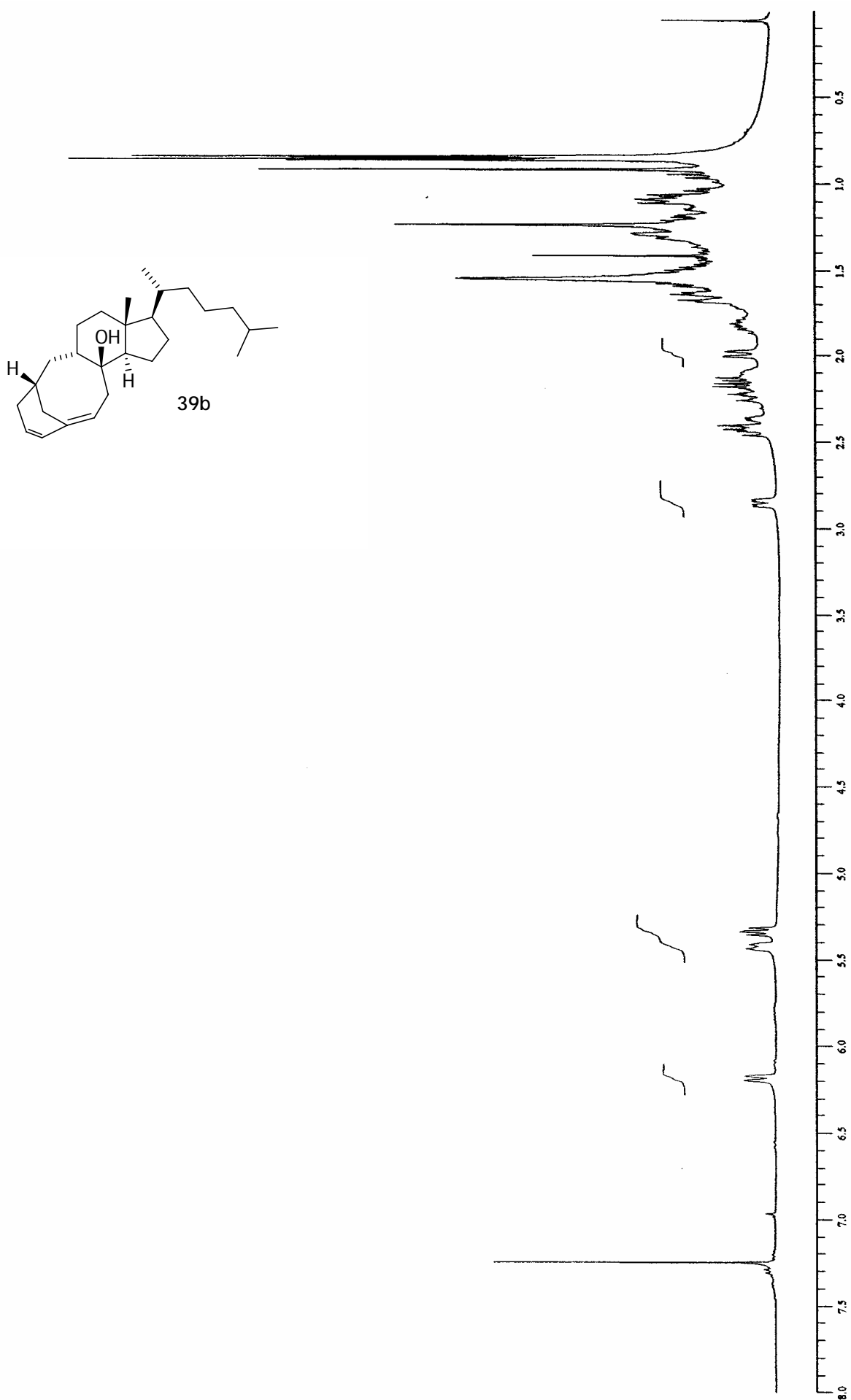


1h, Rdto.: 20%. $R_f = 0.6$ (10% AcOEt/hexano); aceite amarillento. *El espectro y datos espectroscópicos coinciden con el producto obtenido en el apartado a.*



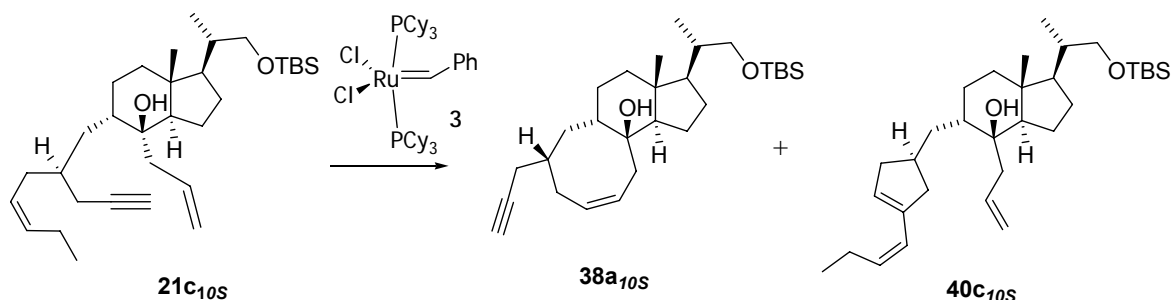






5.3. RESULTADOS CON EL SISTEMA DIENÍNICO 21c

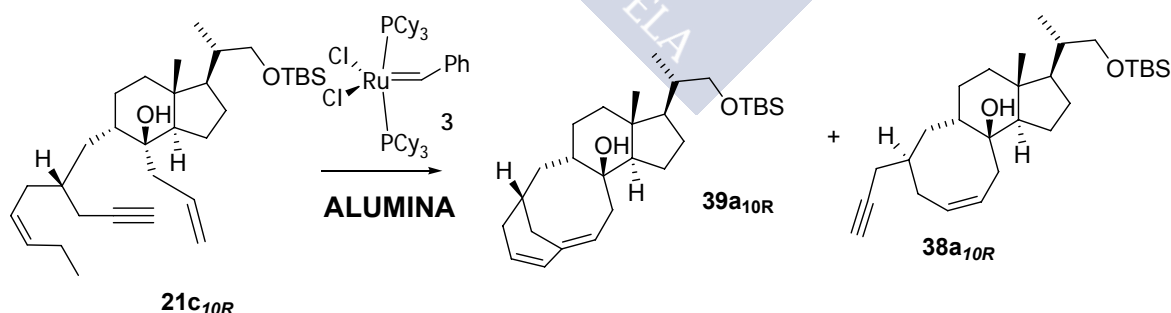
5.3.1. Metátesis con el dienino 21c_{10S}



Compuesto 38a_{10S}: 6h, Rdto.: 87%, $R_f = 0.26$ (10% AcOEt/hexano); aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz, δ): 5.89, 5.63 (2H, m H-5, H-6), 3.57 (1H, dd, $J = 9.6$ y 3.3 Hz, -CH_a-OTBS), 3.25 (1H, dd, $J = 9.5$ y 7.4 Hz, -CH_b-OTBS), 2.00 (1H, t, $J = 2.5$ Hz, H-C \equiv), 0.89 (9H, s, ^tBuSi), 0.02 (6H, s, Me₂Si). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75 MHz, δ): 131.1 (CH), 127.5 (CH), 83.3 (alquino), 69.5 (alquino), 78.0 (C), 67.7 (CH₂), 53.7 (CH), 51.7 (CH), 43.2 (C), 41.7 (CH), 40.6 (CH₂), 40.2 (CH), 38.4 (CH), 36.8 (CH₂), 35.0 (CH₂), 33.4 (CH₂), 29.7 (CH₂), 28.0 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.0 (CH₃), 20.0 (CH₂), 18.4 (C), 16.65 (CH₃), 13.1 (CH₃), -5.3 (CH₃). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 313 (1), 295 (6). **EMAR:** calculado para C₂₈H₄₉O₂Si (MH⁺): 445.350185, encontrado 445.350918.

Compuesto 40c_{10S}: 6h, Rdto.: 10% $R_f = 0.28$ (10% AcOEt/hexano); aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz, δ): 6.04 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-1'), 5.88 (1H, m, H-6), 5.66 (2H, m, H-2, CH= cíclico), 4.96 (1H, m, H-6a), 3.59 (1H, dd, $J = 9.6$ y 3.2 Hz, -CH_a-OTBS), 3.25 (1H, m, -CH_b-OTBS). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 501 (MH⁺, 2), 352 (12). **EMAR:** calculado para C₃₂H₅₇O₂Si (MH⁺): 501.412785; encontrado 501.412255.

5.3.2. Metátesis con el dienino 21c_{10R}

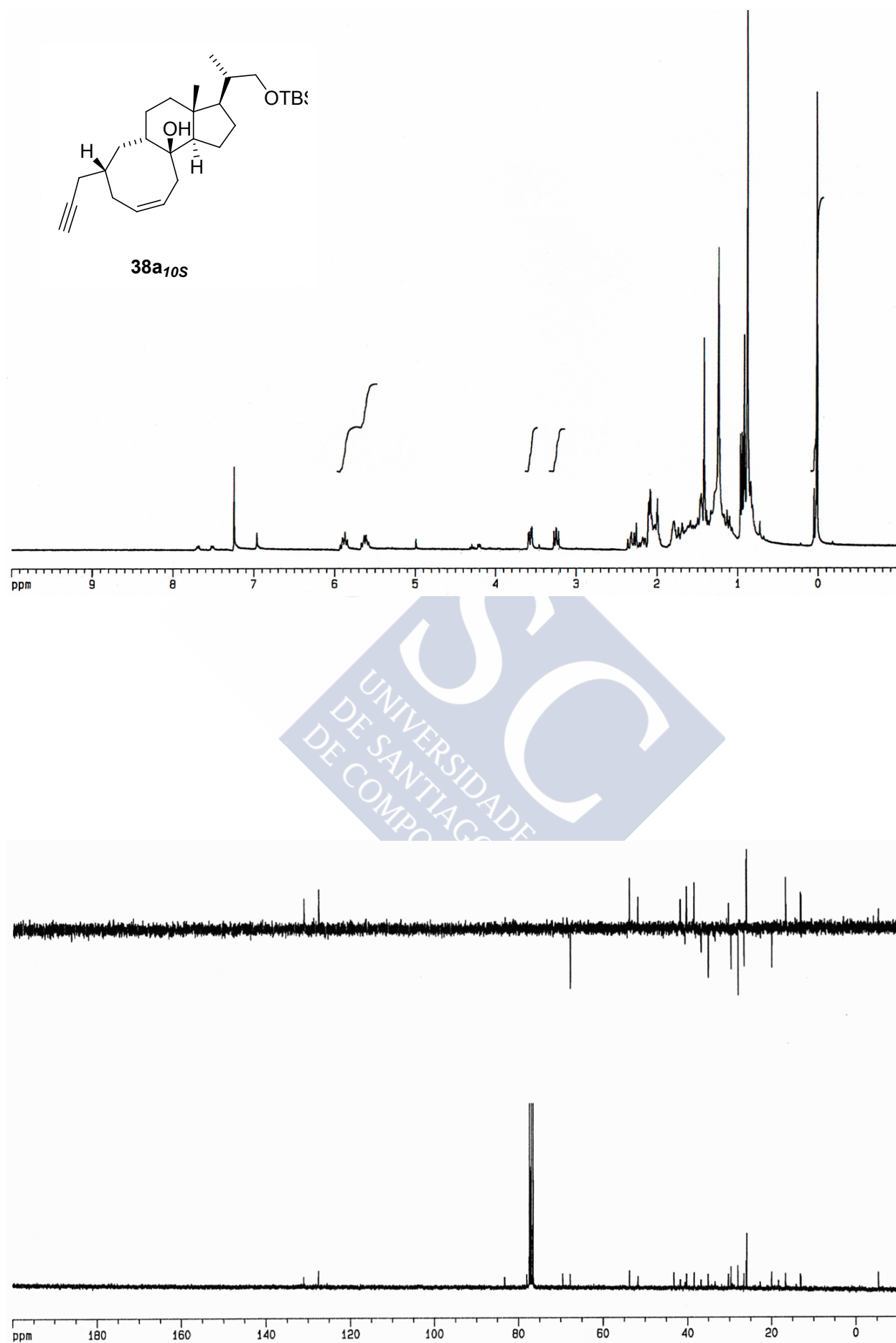


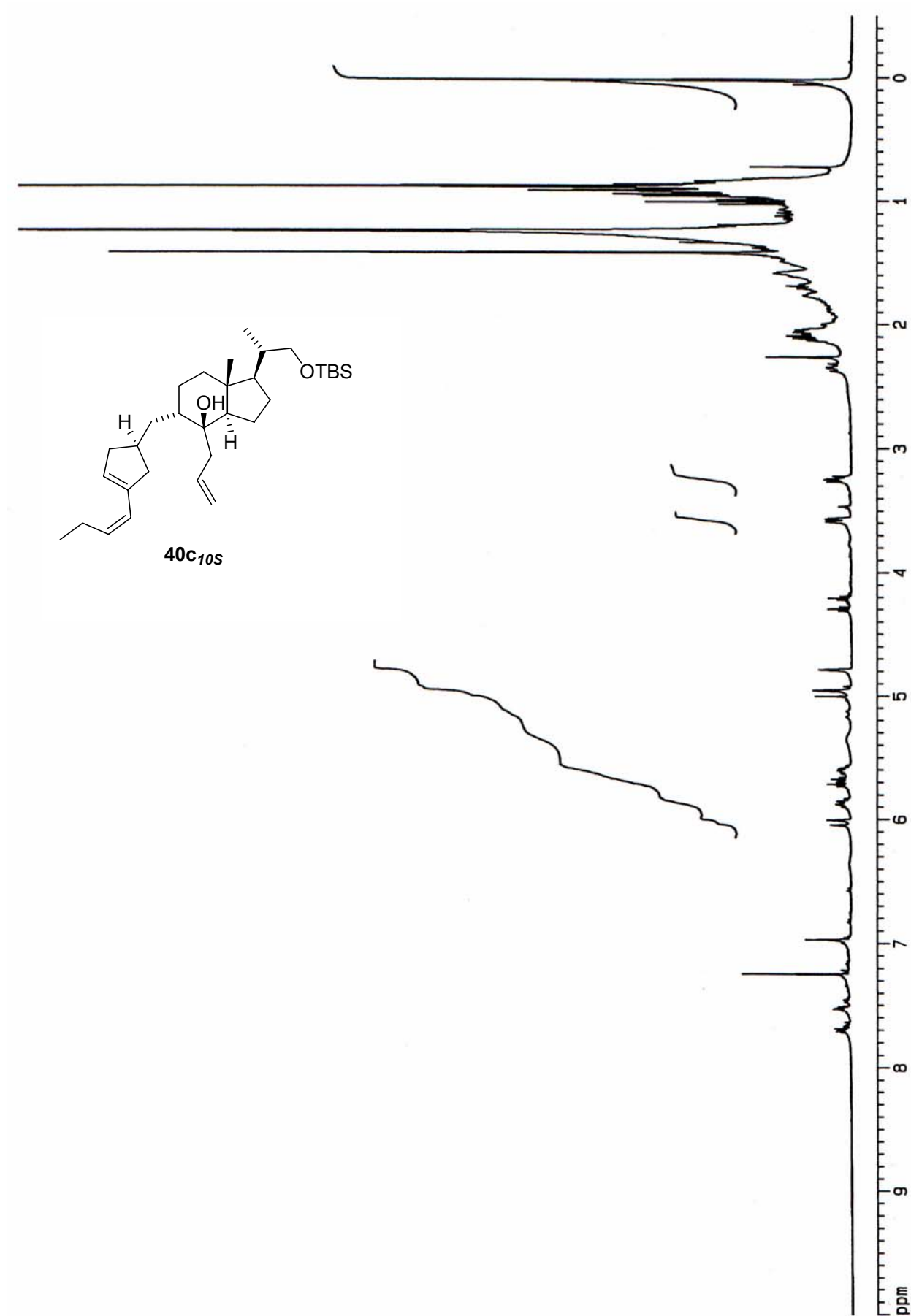
Compuesto 39a_{10R}: Rdto.: 40%, $R_f = 0.27$ (10% AcOEt/hexano); aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 500 MHz, δ): 6.18 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-4), 5.43 (1H, m, H-3), 5.34 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H-6), 3.61 (1H, dd, $J = 9.6$ y 3.5 Hz, -CH_a-OTBS), 3.20 (1H, m, -CH_b-OTBS), 2.87 (1H, dd, $J = 11.4$ y 3.9 Hz, H-11), 2.01 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-10), 0.91 (9H, s, ^tBu), 0.05 (6H, s, Me₂Si). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 125 MHz, δ): 139.7 (C), 130.5 (CH), 125.8 (CH), 119.1 (CH), 81.2 (C), 67.8 (CH₂), 53.8 (CH), 48.5 (CH), 45.2 (CH), 43.7 (C), 40.5 (CH₂), 38.6 (CH), 35.6 (CH₂), 35.1 (CH₂), 34.9 (CH),

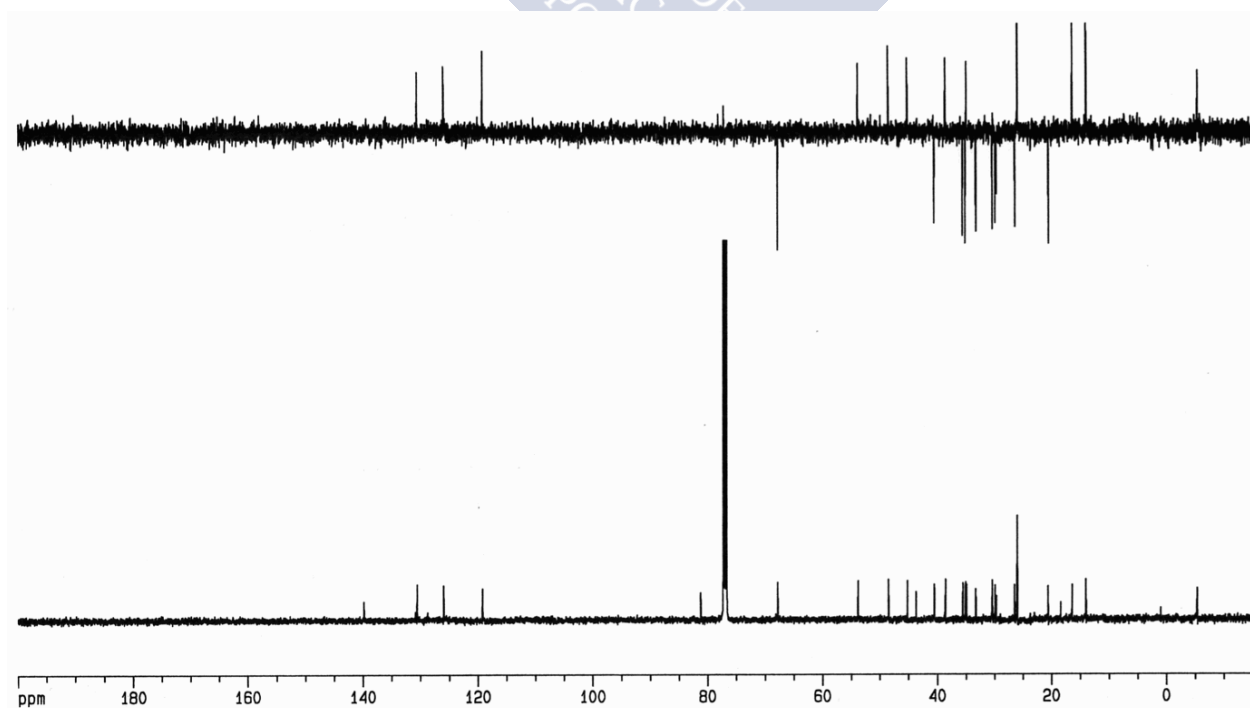
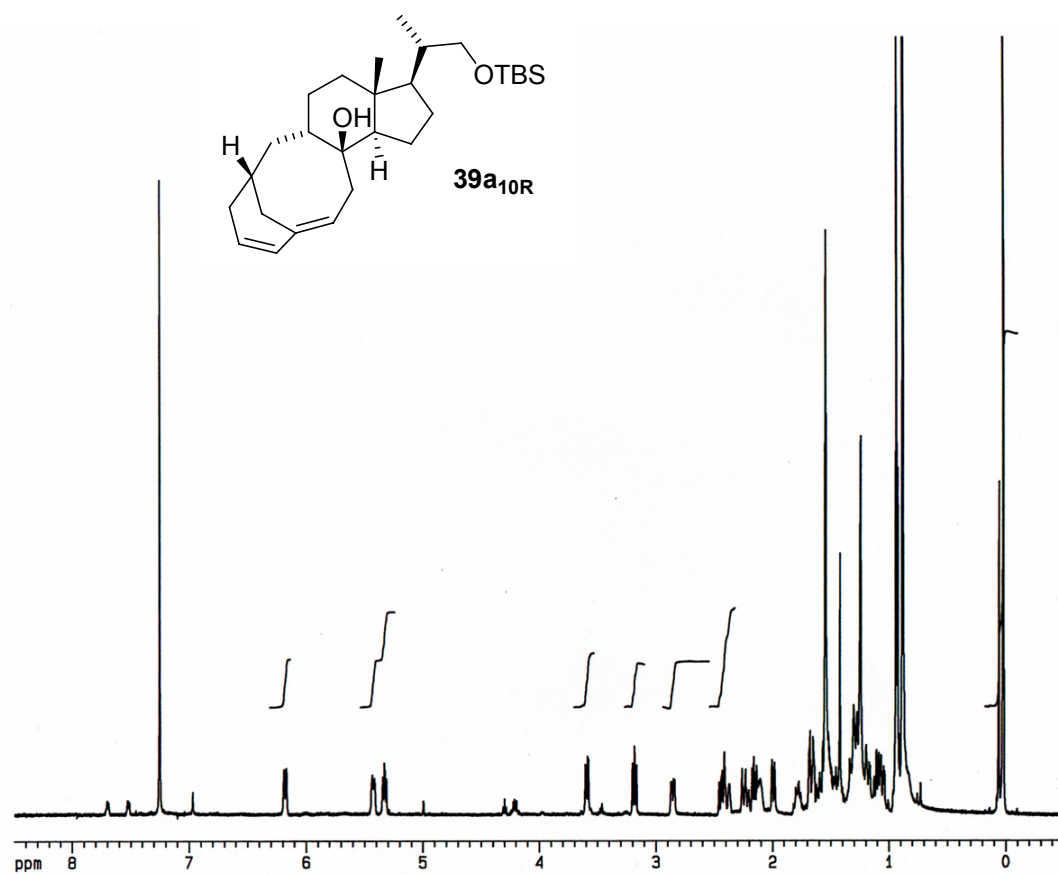
33.3 (CH₂), 30.4 (CH₂), 29.9 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.0 (CH₃), 20.6 (CH₂), 18.4 (C), 16.4 (CH₃), 14.0 (CH₃), -5.3 (CH₃). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 445 (MH⁺, 4), 313 (4), 295 (83). **EMAR**: calculado para C₂₈H₄₉O₂Si (MH⁺): 445.350185; encontrado 445.351417.

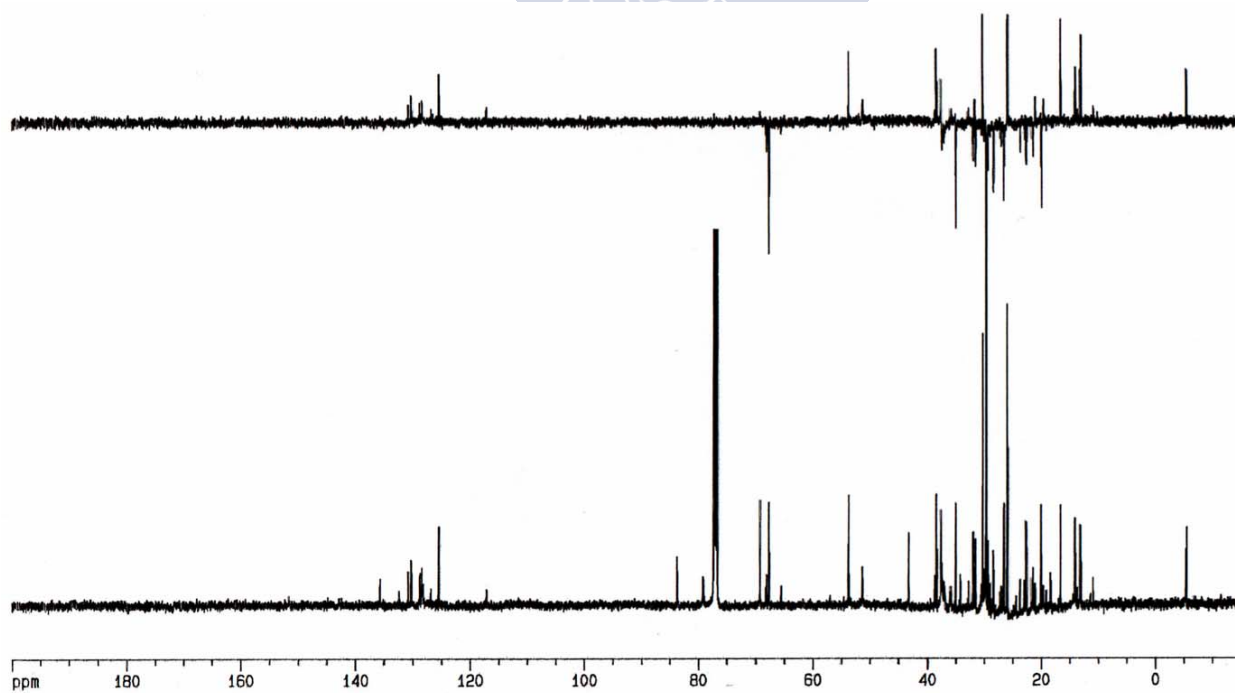
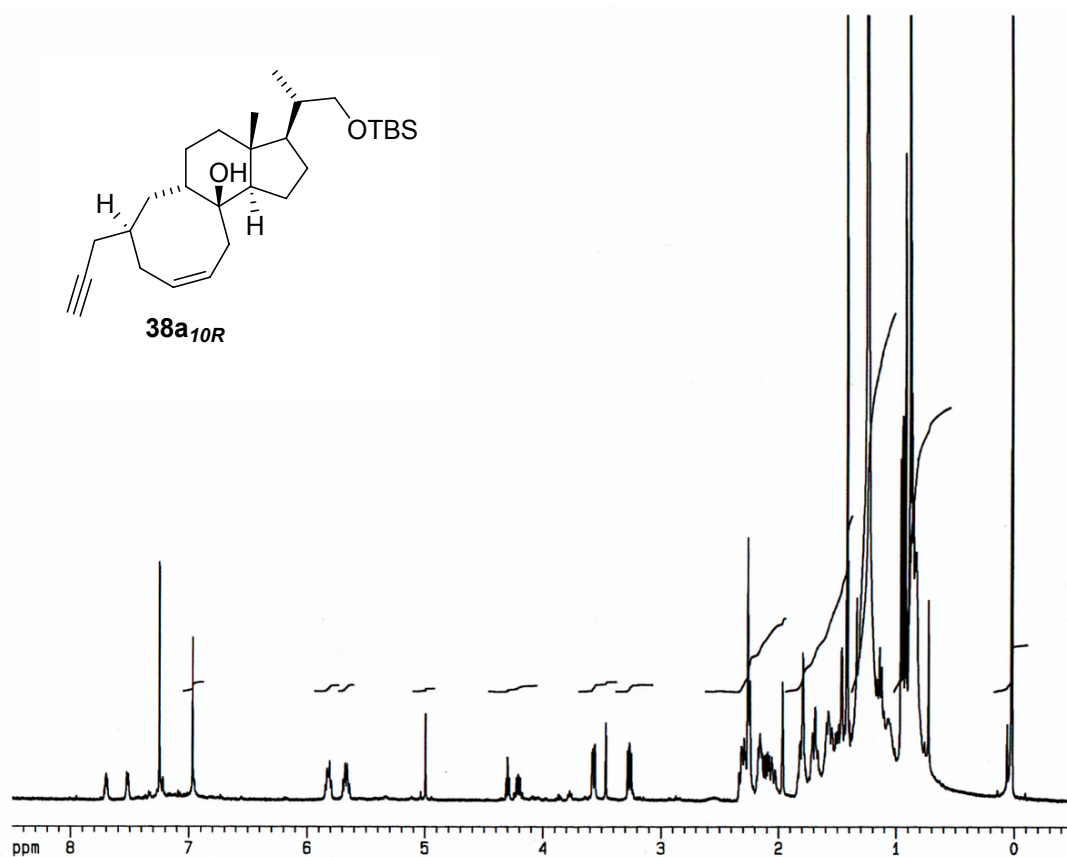
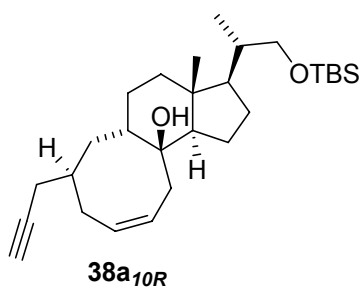
Compuesto 38a_{10R}: Rdto: 4h, 40%, R_f = 0.26 (10% AcOEt/hexano); aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz, δ): 5.86, 5.75 (2H, m, H-5, H-6), 3.58 (1H, dd, *J* = 9.5 y 3.2 Hz, -CH_a-OTBS), 3.28 (1H, dd, *J* = 9.5 y 7.3 Hz, -CH_b-OTBS), 1.98 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, H-C≡), 0.90 (9H, s, ^tBuSi), 0.04 (6H, s, Me₂Si). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 445 (MH⁺, 21), 313 (27), 295 (100). **EMAR**: calculado para C₂₈H₄₉O₂Si (MH⁺): 445.350185, encontrado 445.348702.





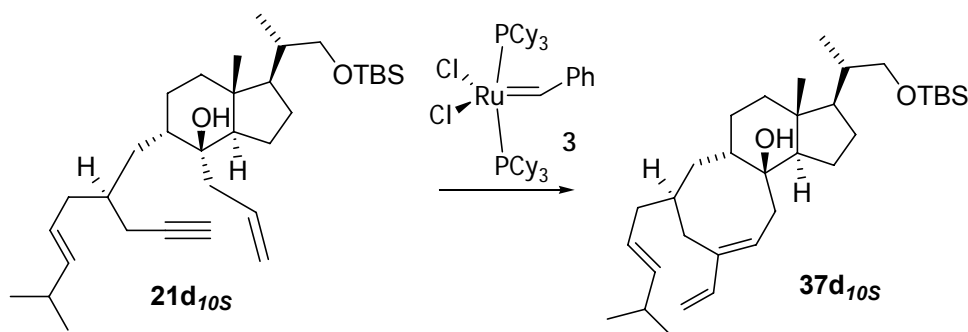






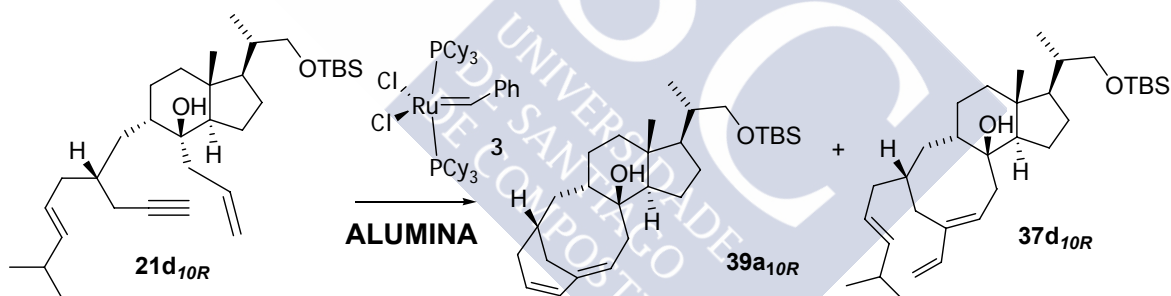
5.4. RESULTADOS CON EL SISTEMA DIENÍNICO 21d

5.4.1. Metátesis con el dienino 21d_{10S}



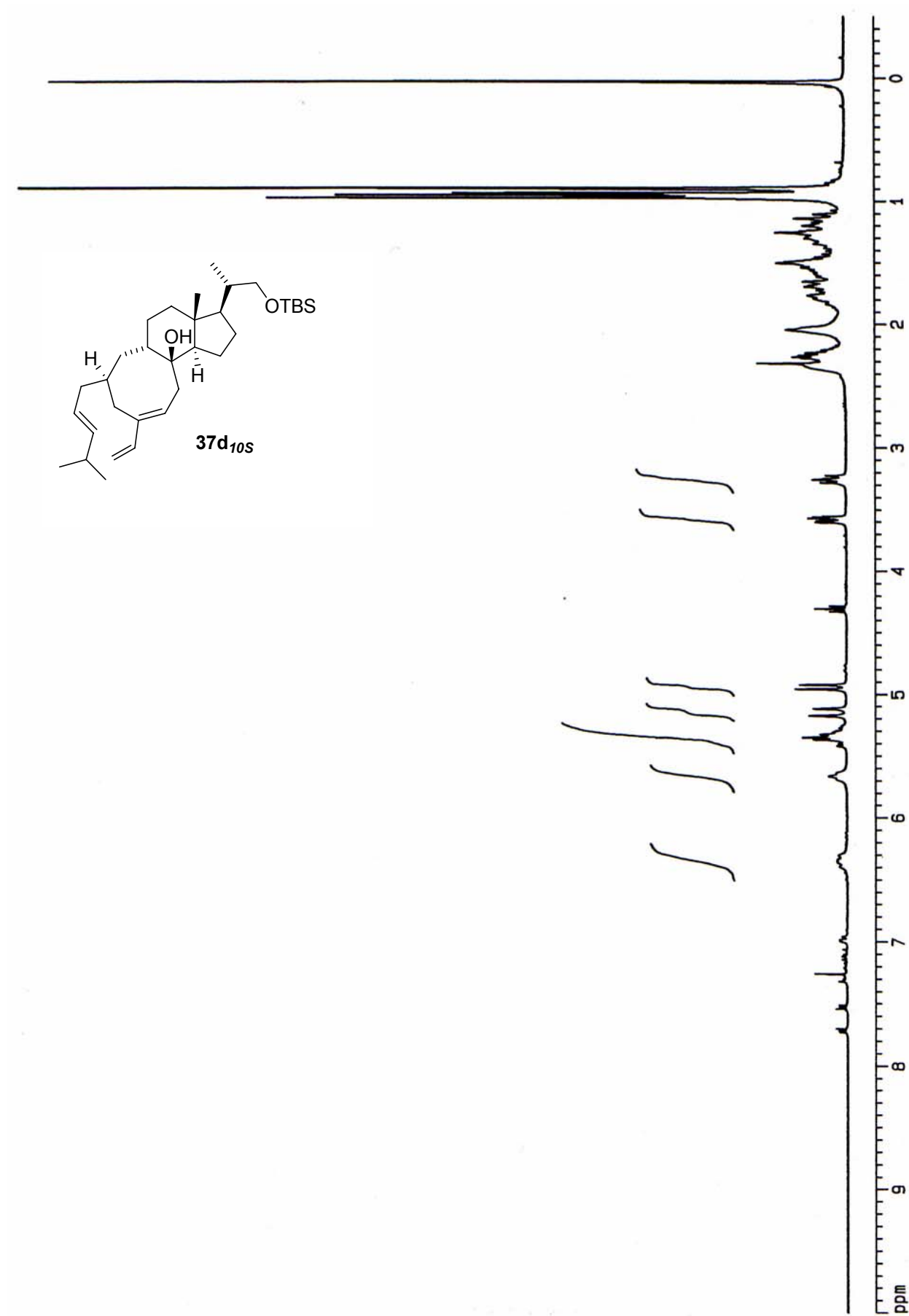
24 h, Rdto.: 55%. R_f = 0.4 (10% AcOEt/hexano); aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz, δ): 6.33 (1H, m, H-4), 5.66 (1H, m, H-6), 5.32 (2H, m, H-2', H-3'), 5.14 (1H, m, H-3 *cis*), 4.93 (1H, m, H-3 *trans*), 3.57 (1H, m, -CH_a-OTBS), 3.25 (1H, m, -CH_b-OTBS), 0.95 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me-21), 0.89 (9H, s, ^tBu), 0.02 (3H, s, Me₂Si). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 515 (MH⁺, 1), 496 (3), 365 (20). **EMAR**: calculado para C₃₃H₅₉O₂Si (MH⁺) 515.428435; encontrado 515.428664.

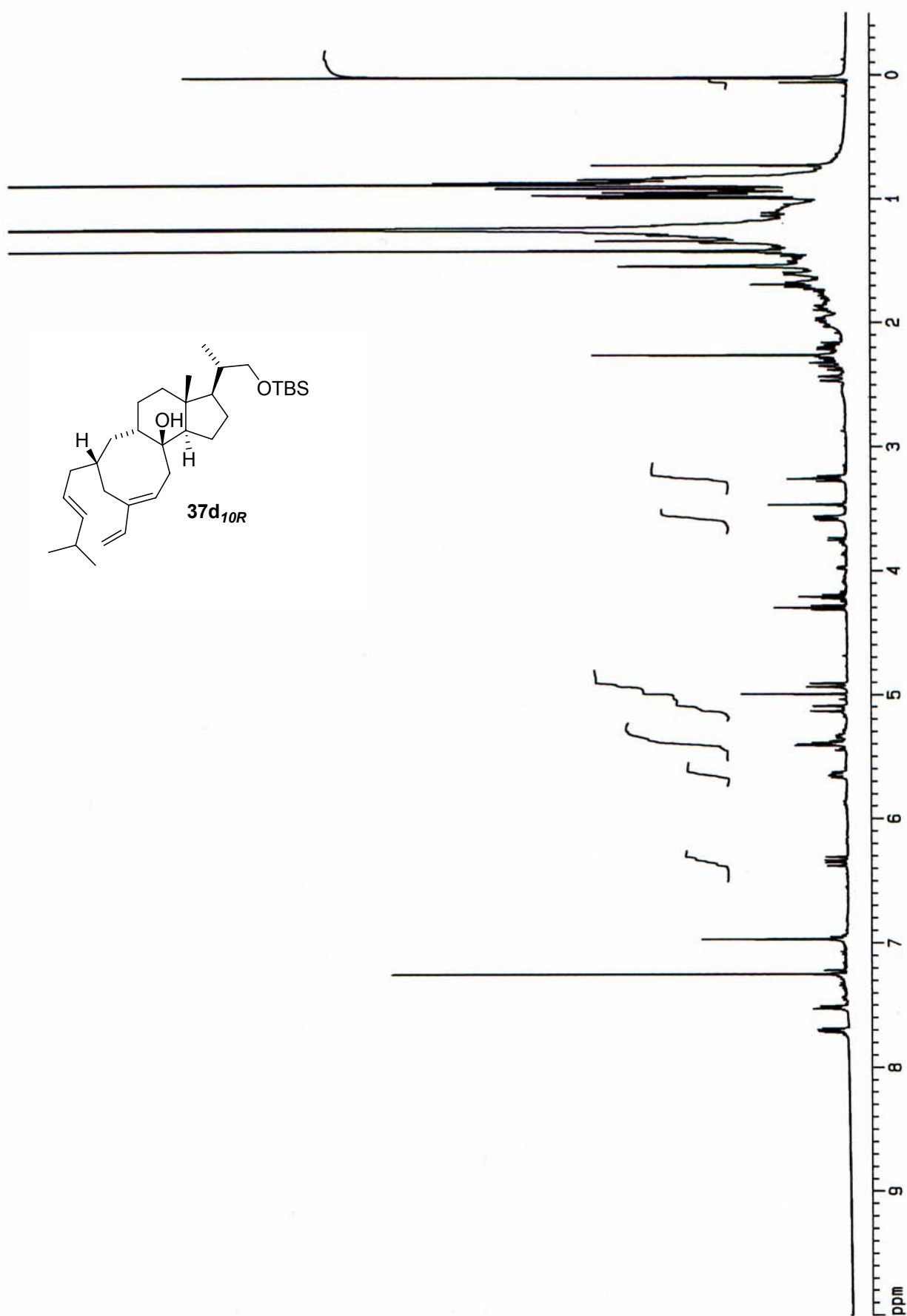
5.4.1. Metátesis con el dienino 21d_{10R}



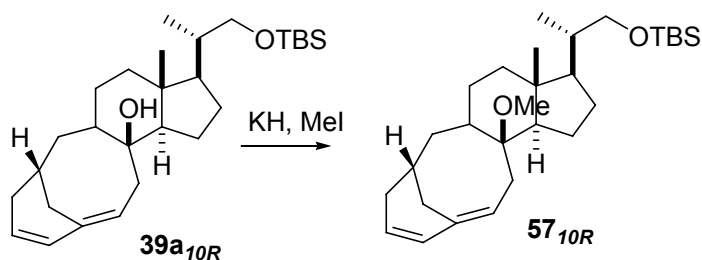
Compuesto 39a_{10R}: 3 h, Rdto.: 80%. R_f = 0.27 (10% AcOEt/hexano); aceite amarillento. Las características espectroscópicas y el espectro son idénticas a las encontradas en el apartado 5.3.2.

Compuesto 37d_{10R}: 3 h, Rdto.: 10%. R_f = 0.4 (10% AcOEt/hexano); aceite amarillento. **¹H-RMN** (CDCl₃, 300 MHz, δ): 6.35 (1H, dd, J = 17.3 y 10.8 Hz, H-4), 5.66 (1H, dd, J = 10.4 y 6.5 Hz, H-3'), 5.40 (2H, m, H-6, H-2'), 5.12 (1H, d, J = 17.5 Hz, H-3), 4.93 (1H, d, J = 10.8 Hz, H-3), 3.58 (1H, dd, J = 9.7 y 3.4 Hz, -CH_a-OTBS), 3.26 (1H, m, -CH_b-OTBS), 0.89 (9H, s, ^tBu), 0.00 (3H, s, Me₂Si). **EM-IQ⁺** (m/e, I): 365 (MH⁺, 4), 282 (19).





6. OBTENCIÓN DEL BICICLO 57_{10R}



A una disolución del alcohol **39a_{10R}** (20 mg, 0.04 mmol) en THF (2 mL) se añadió KH (35% dispersión en aceite mineral, 10 mg, 0.09 mmol), éter corona (2 mg) y MeI (10 μ L, 0.16 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 h. A continuación, la reacción se detuvo por adición de H₂O (2 mL) y se extrajo con Et₂O (2 x 2 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de Al₂O₃/H₂O(8%) (1% AcOEt/hexanos) para dar 14 mg del compuesto **57_{10R}** [68%, R_f = 0.8 (5% AcOEt/hexano), aceite incoloro]. **¹H-RMN** (CDCl₃, 500 MHz, δ): 6.18 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-4), 5.42 (1H, m, H-3), 5.38 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-6), 3.60 (1H, dd, J = 9.6 y 3.5 Hz, -CH_a-OTBS), 3.23 (3H, s, OMe), 3.17 (1H, m, -CH_b-OTBS), 2.81 (1H, m, H-10), 1.95 (1H, m, H-10), 0.93 (3H, d, J = 6.5 Hz, Me-21), 0.89 (9H, s, ^tBu), 0.03 (6H, s, Me₂Si). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 125 MHz, δ): 138.7 (C), 130.7 (CH), 125.6 (CH), 119.9 (CH), 84.8 (C), 67.9 (CH₂), 54.0 (CH), 49.0 (CH₃), 47.5 (CH), 43.5 (C), 38.6 (CH), 37.8 (CH), 35.4 (CH₂), 35.2 (CH₂), 35.1 (CH), 33.3 (CH₂), 32.3 (CH₂), 30.2 (CH₂), 29.8 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.0 (3CH₃), 20.8 (CH₂), 18.4 (C), 16.5 (CH₃), 14.3 (CH₃), -5.3 (CH₃). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3312, 3019, 2928, 2856, 1738, 1470, 1381, 1361, 1253, 1088, 1036, 1005. **EM-IQ⁺** (m/e, I): 459 (MH⁺, 11), 411 (11), 369 (5), 295 (7). **EMAR**: calculado para C₂₉H₅₁O₂Si (MH⁺): 459.365835; encontrado 459.364132.

